T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNMEDE TRAİL DÜZEYLERİ

ONUR YİĞİTASLAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNMEDE TRAİL DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ONUR YİĞİTASLAN

TEZ SORUMLUSU: PROF. DR. KÜRŞAD KUTLUK
PROF. DR. ŞERMİN GENÇ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **II**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **III**
KISALTMALAR ..... **IV**
ÖNSÖZ ..... **V**
ÖZET **1**
ABSTRACT **3**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **5**
1.1. ProbleminTanımı ve Önemi 5
1.2. Araştırmanın Amacı 5
1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri 6
2. GENEL BİLGİLER **7**
2.1. İnme Tanımı 7
2.2. İnme Epidemiyolojisi 7
2.2.1.İnme İnsidansı 8
2.2.2.İnme Prevalansı 8
2.3. BeyinFizyolojisi 9
2.4. İnmede Patofizyoloji 10
2.5. İnmede Sınıflama 12
2.6. İskemik İnme Tipleri 13
2.7. İskemik İnme Risk Faktöleri 16
2.7.1.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri 18
2.7.2Kesinleşmiş Değiştirilebilir Risk Faktörleri 19
2.7.3Kesinleşmemiş Değiştirilebilir Risk Faktörleri 22
2.8. İskemik İnmedeApoptoz 25
2.9. TRAİL 26
3. MATERYAL VE METOT **29**
4. BULGULAR **31**
5. TARTIŞMA **37**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **41**
7. KAYNAKLAR **42**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) Sınıflaması
Tablo 2: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Sınıflaması
Tablo 3: Kardiyoembolik inmeye neden olan kardiyak hastalıklar
Tablo 4: İnmeye neden olan nadir hastalıklar
Tablo 5: İskemik inme risk faktörleri
Tablo 6: Hasta ve kontrollerin yaş, boy, kilo ve vücut kütle indeksi verileri
Tablo 7: Hasta ve kontrollerin demografik verileri
Tablo 8: İnme hastalarının hastalık tipine göre dağılımı
Tablo 9: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum TRAIL düzeyleri
Tablo 10: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL protein düzeyleri değişimi
Tablo 11: İnme hastalığının alt tiplerinde, TRAIL düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1: İskemide Apoptoz

Şekil 2: Serum TRAIL düzeyinin inme için ROC analizi

Şekil 3: İnme hastalarında TRAIL serum proteininin zamansal değişimi

KISALTMALAR

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

TRAIL: TNF related apoptosis inducing ligand

AKS: Akut koroner sendrom

GİA: Gecici iskemik atak

SKA: Serebral kan akımı

DK: Dakika

SPB: Serebral perfüzyon basıncı

SVD: Serebral vasküler direnç

İKB: İntrakranial basınç

OAB: Ortalama arteriyal basınç

$PaCO_2$: Parsiyel arteriyal karbondioksit basıncı

PaO_2: Parsiyel arteriyal oksijen basıncı

ATP: Adenozin trifosfat

DWI: Diffuzyon ağırlıklı görüntüleme

AF: Atriyal Fibrilasyon

MI: Miyokard Infarktüsü

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

DM: Diyabetes mellitus

NVAF: Non-valvuler atriyel fibrilasyon

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

AFAS: Anti fosfolipid antikor sendromu

OUA: Obstruktif uyku apne sendromu

DISC:Ölüm tetikleyici sinyal kompleksi

HDL: High density lipoprotein

MMP: Matriks metalloprotein

TNF: Tümor nekroz faktör

ELİSA: Enzym-linked immunosorbent assay

KVH: Kardiovaskuler Hastalık

RANTES: Regulated on activation normally T-cell expressed and secreted

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

mRS: Modifiye Rankin Skalası

ÖNSÖZ

Tez yazımı aşamasında ve hazırlamasında sabırla yanımda olan yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. M. Kürşad Kutlukve Prof. Dr. Şermin Genç' e

Tez için kan örneklerinin toplanmasında yardım eden ve laboratuvar işlemlerini yürüten, her zaman sorularımı cevaplayan, yardımıma koşan UfukVurgun'a

Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. GörsevYener, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Gülden Akdal, Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün, Prof. Dr. İbrahim Öztura ve Doç. Dr. Erdem Yaka'ya

Asistanlık süresini beraber geçirdiğim pek çok zaman zorlukları paylaştığım Dr. Zeynep Kuzuve Dr. Zaur Mehdiyev başka olmak üzere değerli tüm asistan arkadaşlarıma

Hayatımı paylaştığım, varlığıyla bana mutluluk veren sevgili eşim Merve GürYiğitaslan'a

Bugün burada olmamı sağlayan ve beni yetiştiren annem Kadriye Yiğitaslan ve babam Şaban Yiğitaslan'a

İsmini verme onuruna eriştiğim sevgili kardeşim EnisYiğitaslan'a

Teşekkürü borç bilirim.

Onur Yiğitaslan
Kasım 2015

ÖZET

İSKEMİK İNMEDE TRAİL DÜZEYLERİ

Dokuz Eylül Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Onur Yiğitaslan

onur.yigitaslan@gmail.com

Giriş: İskemik inme, nöroloji kliniğinde en sık karşlaşılan hastalık olup toplumda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bu sebeple yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen patofizyolojide ve etiyolojide ciddi bilgi boşlukları ve eksiklikler olduğu bilinmektedir. Dünyada iskemik inmede kullanılma amacıyla birçok biyobelirteç çalışması devam etmektedir.İnme için geliştirilecek biyobelirteçler, hastalık için riskli grubun tanımlanmasında, hastalığın altında yatan nedenin ortaya çıkartılmasında, son durumda oluşacak infarkt hacminin ve sonuçlarının tahmininde, erken nörolojik bozulma tahmininde, klinik gidişin tahmininde, hemorajik dönüşüm oluşumunun saptanmasında, arteriyal rekanalizasyonda ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir.

Amaç: İskemik inme geçiren hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyinde farkı gözleyerek, hastalığın etiyo-patolojisinianlamaya katkıda bulunmak. TRAIL düzeyinin inme geçirildikten sonraki belirli periyotlarda ölçülerek serumdaki düzeyinde meydana gelen değişimleri izlemek ve hastanın progresyon süreciyle olan ilişkisini saptanmak. İnme durumunu takiben yapılabilecek olan trombolitik tedavinin (TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü) TRAIL düzeyine olası etkisini gözlemek, tedavinin etkinliğini değerlendirmek. İskemik inmeden sorumlu risk faktörleri ile TRAİL düzeylerinin ilişkisini karşılaştırmak.

Materyal ve Metot: DEÜTF Nöroloji AD'na inme nedeni ile 24 saatlik süre içinde başvuran 100 olgu ve yaş, cinsiyet açısından grup eşleştirmeye dikkat edilerek 100 sağlıklı gönüllü araştırmaya dahil edilmiştir. Hasta grubundan ilk gün (1. Gün), ilk hafta (7. Gün), ilk ay (28.

Gün) ve 6. ay kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubunda tek sefer kan, aynı tüplere aynı miktarda alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrollerden demografik ve risk faktör verileri toplanmıştır. Bunun dışında inme hastalarının kliniğe geldikleri ilk gün Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterine göre inme sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca hastalara hem ilk gün hem de takip süreleri süresince (yedinci gün, 28. gün) NIH İnme Ölçeği (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ve Modifiye Rankin Skalası (mRÖ) değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatiksel analiz SPSS 18 ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda hastaların yaş ortalaması, hipertansiyon, diyabet, sigara ve antiagregan/antikoagülan kullanımı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı saptandı. Akut dönemde (ilk 24 saatte) inme hastalarında, kontrol grubu olgularına göre serum TRAIL protein düzeyinin düşük olduğu saptandı. ROC analizinde serum TRAIL düzeyinin hasta ve kontrolleri ayırt edici bir test olduğu saptandı. TRAIL protein düzeylerinin 1 . aydan itibaren artmaya başladığı saptandı. TPA alan hastalarda değerlendirilen NIHSS (1. Gün-1. Hafta) ile TRAİL düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hastaların risk faktörleri/koruyucu faktörleri (hipetansiyon, diabet, sigara içimi, alkol kullanımı, antiagregan kullanımı, başka bir nörolojik hastalık varlığı) ile serum TRAIL düzeyi karşılaştırılmış ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: TRAİL proteini iskemik inmede biyomarker olarak kullanılması düşünülen biyobelirteçlerden olup literatürde bununla ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamız bu sebeple literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Çalışmamızda elde edilen veriler sonucunda akut dönemde TRAİL proteinin düzeyinde azalmalar iskemik inme tanısı konmasında yardımcı olabilir. Ayrıca migren, fonksiyonel hemiparezi vb. gibi iskemik inmeyi taklit eden klinik tablolarınayrımına da katkı sağlayabilir. Fakat bu proteinin tanıdaki katkılarının net değerlendirilmesi için daha geniş populayonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcüker: TRAİL, iskemik inmede biyobelirteç, iskemik inmede risk faktörleri

ABSTRACT

TRAIL LEVEL IN ISCHEMIC STROKE

Dokuz Eylul University
Department of Neurology

Dr. Onur Yiğitaslan

onur.yigitaslan@gmail.com

Background: Ischemic stroke is the most common neurological disease and it is an important public health problem that causes serious morbidity and mortality in community. Although there have been many research regarding pathophysiology and etiology,there arestill knowledge gaps in stroke literature. The studies for various stroke biomarkers are ongoing throughout the world. Spesific biomarkers developed for stroke, will be helpful not only in identification of risky groups for the disease, revealing the underlying cause, and estimation of early neurological deterioration, but also in estimation for clinical prognosis, detection of risk for hemorrhagic conversion, and the treatment effect following the interventions of recanalization and reperfusion.

Purpose: By observing the changes in serum levels of TRAİL protein in ischemic stroke patients and in healthy volunteers,we aimed to make a contribution to the identification of etiopathogenesis of the disease.Changing serum levels in TRAIL obtained by measurements performed periodically, might have relations with the patient's progression process. We also aimed to assess the effects of thrombolytic therapy on TRAIL levels, and the relation between the TRAIL levels and outcome.

Materials and Method: Ischemic stroke patients(n=100) admitted to the Neurological Department of DokuzEylül University Hospital within the 24 hour period, were participated in the study.There was age and gender matched control group consisted of healty volunteers (n=100). Blood samples were taken inthe first day (Day 1), in the first week (Day 7),in the first month (Day 28) and in the 6th month. Demographic data and risk factor profile were assessed both in patients and healthy controls. Subtype classification of stroke was made according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Furthermore, patients in the first day and follow-up time period (7th days, 28th days), the NIH Stroke Scale (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) and Modified Rankin Scale (MRS) assessment were performed. Statistical analysis was done with SPSS 18.

Findings: The mean values of age, and the proportion of hypertension, diabetes, smoking and antiplathelet /anticoagulant use were statistically higher in patients than in control group. Stroke patients were found to have low serum levels of TRAIL protein in acute phase (first 24 hours) compared tocontrol group. ROC analysis revealed that serum TRAIL level was the testwhich distinguished patients and controls. It was determined that TRAIL protein level began to increase during the first month. There was no correlation between levels of TRAIL and NIHSS scores in (1st day-1st week) the patients who were given TPA. Risk factors/protective factors (hypertension, diabetes, smoking, alcohol use, antiplathelet use, presence of another neurological disease) were not related with the serum levels of TRAIL.

Results: TRAIL protein as a biomarker may be considered touse in ischemic stroke, but there has been limited information in related literature. Our study therefore provides an important contribution to the literature. In conclusion, data from this study showed thatreductions in the levels of TRAIL protein in the acute phase of ischemic stroke,may be helpful in the diagnosis of the disease. In addition, exclusion of stroke mimics such as migraine, functional hemiparesis etc. may be easier.However, thementioned additive effects of this protein in the diagnosis of stroke, must be tested in studies with larger populations.

Key Words: TRAIL, biomarkers for ischemic stroke, ischemic stroke risk factor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

İskemik inme klinikte en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Toplumda iskemik inme, mortalite ve morbititenin önde gelen sebeplerinden olup, emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara sebep olmaktadır. Özellikle yaşam süresinin uzaması ve metabolik sendrom gibi aterosklerotik süreçlerin artması sebebiyle klinik ve temel tıptaki birçok bilim dalı, konuya odaklanmak zorunda kalmıştır. Çok sayıda araştırmaya rağmen patofizyolojide ve etiyolojide ciddi bilgi boşlukları ve eksiklikler olduğu bilinmektedir. Hastanın prognozunun tahmini, tedavi şeklinin değerlendirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesinde bazen eldeki bilgiler yeterli olmamaktadır. Bu sebeple dünyada iskemik inmede kullanılmak amacıyla birçok biyobelirteç çalışması devam etmektedir.İnme için geliştirilecek biyobelirteçler, hastalık için riskli grubun tanımlanmasında, hastalığın altında yatan nedenin ortaya çıkartılmasında, son durumda oluşacak infarkt hacminin ve sonuçlarının tahmininde, erken nörolojik bozulma tahmininde, klinik gidişin tahmininde, hemorajik dönüşüm oluşumunun saptanmasında, arteriyal rekanalizasyonda ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. Bu potansiyelleri sebebiyle biyobelirteçlerin kullanım alanı çok geniştir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Yapılan biyobelirteç çalışmaları içinde TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) düzeyi ile inme arasındaki ilişkiyi gösteren klinik çalışmalar yetersizdir.

Araştırmamızın dört ana amacı bulunmaktadır:

1) İskemik inme geçiren hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyinde farkı gözleyerek, hastalığın etiyo-patolojisini anlamaya katkı sağlamak.
2) TRAIL düzeyinin inme sonrası belirli periyotlarda ölçülerek serumdaki düzeyinde meydana gelen değişimleri izlemek ve hastanın progresyon süreciyle olan ilişkisini incelemek.
3)Trombolitik tedavi(TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü) yapılan hastalarda tedavinin TRAIL düzeyine olası etkisini gözlemek,bu yolla tedavinin etkinliğini değerlendirmek.
4) İskemik inmeden sorumlu risk faktörleri ile TRAİL düzeylerinin arasındaki ilişkiyi araştırmak.

1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri

Araştırmamızın esas sorusu; TRAIL düzeyi ile iskemik inme arasında bir ilişki olup olmadığının saptanmasıdır. TRAIL düzeyi ile patofizyoloji hakkında daha fazla bilgi edinmek ve prognozda daha uygun tahminlerde bulunmaya yardımcı olmak ama hedeflerimizdendir.

Hipotezimiz, daha önce yapılan çalışmalarda saptanan verilere göre akut koroner sendromunda TRAIL düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir[1-5]. Benzer aterosklerotik süreçlere sahip iskemik inmede de TRAIL düzeylerinin düşük saptanması tahmin edilmektedir. Ayrıca TRAIL düzeylerinin iskemik inmenin gelişmesinden sorumlu risk faktörleriyle ilişkisi olduğu da ön görülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnmeTanımı

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir.[6]Hastalığın patofizyolojisinde ateroskleroz sonucunda oluşan plağın progresif ilerlemesi, plak rüptürü sonrasında gelişen ateroemboli,kalp veya aort kaynaklı tromboemboli, damar permalitesinin bozulması, kan vizkositesinin artması, anevrizma rüptürü, arterit, malformasyonlar vb. sebepler bulunmaktadır. Patofizyolojideki tromboz, emboli ve hipoperfüzyon ile iskemik inme; intraserebral ve subaraknoid kanamaya bağlı hemorajik inme oluşmaktadır.İskemik inme öncesi hastalar gecici iskemik atak geçirebilmektedirler. Gecici iskemik atak (GİA); akut infakt bulgusunun olmadığı, klinik semptomların bir saatten kısa sürüdüğü, fokal yada retinal iskemiye bağlı nörolojik disfonksiyondur[8]. Semptom ve zaman ne olursa olsun görüntüleme yöntemleri sonucunda enfakt saptanırsa tanı iskemik inmedir.

2.2.İnme Epidemiyolojisi

Dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. İnme, hayatta kalan kişilerde ciddi mental ve fiziksel özürlülüğe yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur[7,9].İnme genel olarak yaşlı popülasyona ait bir hastalıktır ve inme için en önemli risk faktörünü yaş oluşturmaktadır. İnme sıklığı 55 yaşından sonra her 10 yılda bir iki katına çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir[9]. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin %80–90'ını oluşturmaktadır[10]. Ülkemizde, Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'sinin iskemik inme, hemorajik inmelerin ise %23 oranında (%17'si primer intraserebral kanama, %4'ü subaraknoid kanama) olduğu saptanmıştır[11].

2.2.1.İnme İnsidansı

Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı yıllık 4.2-6.5/1000 olarak görülmektedir. Bunların 3.4-5.2/1000'sini iskemik inme, 0.3-1.2/1000'sini primer intraserebral kanama ve 0.03-0.2/1000'sini subaraknoid kanama oluşturmaktadır[12].İnme başlangıcındaki ortalama yaş erkekler için 69.8,kadınlar için ise 74.8'dir. Genç ve orta yaşlardaki kadınlarda risk daha düşük iken ileri yaşlarda bu risk erkeklerden fazladır[13–15]. 55-75 yaş aralığında kadınlarda yaşam boyu inme riski (%20-21), erkeklerin yaşam boyu inme riskine (%14-17) göre yüksektir[16,17].Yaşa spesifik inme insidansı dekad artışı ile progresif olarak artmaktadır. Yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı; 45 yaş altı kişilerde 0.1-0.3/1000 kişi/yıl, 75-84 yaş arası 12-20/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir[12]. Her yaş aralığında siyahlarda inme insidans oranlarının beyazlardan yüksek olduğu bildirilmiştir [17,18].

2.2.2.İnme Prevelansı

Yaşın standarize edildiği çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik populasyonda inme prevalansı 46.1-73.3 oranında bulunmuştur. Cinsiyete göre erkeklerde inme prevalansı 58.8-92.6/1000 kişi olup, kadınlarda 32.2-61.2/1000 kişidir[12]. Uzak doğuda batıya göre inmeye daha sık rastlanmaktadır. Japonlarda intraserebral hemoraji ve intrakraniyal ateroskleroza yatkınlık vardır[12]. İleri yaşlarda, siyahlarda, düşük eğitim seviyesi olanlarda inme prevalansı yüksek bulunmuştur. Sessiz iskemi prevalansı %6-28 olup, yaşla birlikte artmaktadır[18]. Türkiye, elde edilen verilerde 2002-2004 yılları arasında Sağlık Bakanlığı ve Hıfzısıhha Enstitüsü'nün yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yükü çalışmasına göre serebrovasküler hastalıklar %15 sıklık ile ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan (%21,7) sonra ikinci sıradadır. Serebrovasküler hastalık nedeniyle ölümler erkeklerde %15,5oranında, kadınlarda %15,7 oranındadır. 60 yaş üzerinde bu oranlar her iki cinsiyet için %20'lere kadar artmaktadır[19]. Nüfus verileri ışığında inmenin gelecekte sayısında artış olacağı tahmin edilmektedir[20].Bu sayı artışı ile birlikte topluma getireceği sosyoekonomik yükün de artacağı düşünülmektedir. İnmenin erken tanısı ve tedavisi bu sebeple önem kazanmaktadır.

2.3.Beyin Fizyolojisi

Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak en aktif organıdır ve bu aktiviteyi sürdürebilmek için zengin bir kan akımına ihtiyaç duyar[21]. Nöronlar ve nöronları desteklemekle görevli glial hücreler ile birlikte bu yüksek metabolik akviteyi; membran stabilizasyonunu sağlamak, nörotransmitter sentezlemek ve depolamak, hasarlanan yerleri tamir etmek vb. için kullanır. Erişkinlerde beyne kardiyak debinin yaklaşık %15-20'si gider ve beyin akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'sini kullanır[22-23]. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan kullanıp, 46 ml kadar da O_2 tüketimi yapmaktadır. Serebral beslenmeyi göstermede kullanılan serebral kan akımı (SKA) 100 gr beyin dokusu için ifade edilir. Ortalama olarak 50 ml/dk'dır. Bu değer metabolik ihtiyaçların farklı olduğu bölgelerde değişmektedir. Gricevherde SKA 70-80 ml/dk olup, beyaz cevherde 30 ml/dk'dır[21]. SKA, serebral perfüzyon basıncının (SPB) serebral vasküler dirence (SVD) oranı ile elde edilir (SKA=SPB/SVD). SPB ise kanı beyne götüren arteryal basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki fark ile elde edilir. SPB ise kanı beyne götüren arteryal basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki fark ile elde edilir[22]. Normal koşullarda, venöz dönüş ihmal edilebilir ve bu durumda SPB ortalama arteryel basınca eşittir ve sabittir fakat sistemik arteryel kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde yada serebral venöz dönüşü engelleyen durumlarda intrakraniyal basıncın (İKB) artması ile SPB azalır; dolayısıyla SKA da düşer[22]. Diğer yandan SKA vasküler dirençteki değişimlerden de etkilenir. SVD'teki değişimler de esas olarak intrakraniyal arterlerin çapları ile olmaktadır. Damarların dilate olması ile SKA artarken, damarlarda daralma olduğunda azalmaktadır. Serebral arterlerin yarıçapları parsiyel arteryel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), parsiyel arteryel oksijen basıncı (PaO_2), potasyum ve hidrojen gibi iyonlardan etkilenir. Damar çapı; $PaCO_2$, potasyum ve hidrojen konsantrasyonu ile doğru orantılı; PaO_2 ile ters orantılıdır. Fizyolojik şartlarda PaO_2'nin SKA üzerindeki etkisi minimaldir. Kandaki bu iyon ve gazların etkisi ile ekstraselüler sıvının ph'ı değişmektedir. Ph'ın düşmesi ile vazodilatasyon olur ve SVD azalır, SKA artar[24].Beynin metabolizmasındaen önemli enerji kaynağı glukozdur. Beynin ortalama glukoz ihtiyacı 30 mmol (5mg)/100gr beyin dokusu/dk'dır. SKA üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Beyine kolaylaştırılmış transport ile alınan glukozun %80'i enerji üretmede kullanılırken geri kalan kısmı nörotransmitter, protein ve lipid sentezinde kullanılır. Beyin anaerobik metabolizma yeteneği düşük bir organdır, bunun nedeni nöronlardaki önemsiz glikojen deposu ve nöronların ihtiyaç duydukları enerjinin çok yüksek olmasıdır. Bu yüksek enerjinin glikolitik yolla yetiştirilmesi mümkün olmadığından, aerobik yol için gereken oksijenin beyne sürekli

ve yeterli miktarda ulaştırılması gerekmektedir. Vücut ısısındaki her 1°C düşüş serebral metabolizma hızında %6-7'lik azalma yapar. Hipotermi elektrofizyolojik fonksiyonlar ve hücrelerin yapısal bütünlüğü için gerekli olan enerji gereksinimi düşürür. Hipertermi ise serebral metabolizma üzerinde hipoterminin tam tersi etkiye sahiptir, ancak 42 °C'den sonra serebral oksijen metabolizma oranı dramatik olarak azalır[22,25]. Bu proteinlerin denaturasyonu sebebiyle olmaktadır. Beyindeki otoregulasyon mekanizması ile ortalama arteriyal basınç (OAB) 50-60 mmHg ve 150-160 mmHg arasındaki oynamalarında SKA çok az değişmektedir[21]. Kronik hipertansiyonlu kişilerde otoregülasyon limitleri yukarı doğru kayar[21]. Otoregülasyon etkisini serebral arterlerin çapını değiştirerek SVD üzerinden yapar. Ortalama arteryel kan basıncı bu limitlerinin altına düştüğünde yada üstüne çıktığında otoregülasyon mekanizması bozulur, SKA ciddi değişikliklere maruz kalır[22].

2.4.İnmede Patofizyoloji

Beyin, iskemik toleransı sınırlı olan bir organdır. Kan akımının değişme miktarına ve süresine göre geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz mekanizmalar başlar[26]. Normal şartlarda 50-55 ml/100 gr/dk olan bölgesel serebral kan akımı yaklaşık olarak 30-35 ml/100 gr/dk düzeyine düştüğünde ektraselüler hidrojen iyonu konsantrasyonu artmaya başlar. Glukoz açlığı ile birlikte serebral metabolizma hızı düşer. Özellikle yüksek enerji ihtiyacı olan kortikal nöronlar etkilenir[22,25].Yapılan hayvan deneylerinde, nörolojik kaybın ortaya çıktığı '**fonksiyonel eşik**' ve hücre ölümünün meydana geldiği '**morfolojik eşik**' olmak üzere iki farklı kan akımı değerleri olduğunu ortaya koymuştur[26]. Bölgesel serebral kan akımı(SKA) 18-20 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde normal fonksiyonların devamı için gereken elektriksel aktivite yetersiz kalır, nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Bu, morfolojik eşiği temsil eder. Azalan serebral kan akımı ile beyne taşınan oksijen azalır, enerji kaynağı yetersizleşen hücrelerin normal biyokimyası bozulur ve membran stabilizasyonu sağlanamaz. Hızla enerji sağlamaya çalışan hücreler anaerobik glikoliz yaparak glukozu tüketir, bu durum da laktik asidozla sonuçlanır.SKA 10-12ml/100gr/dk altına indiğinde ise SEP amplitüdleri de alınamaz hale gelir. Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri olan 8 ml/100gr/dk düzeyinde ATP belirgin azalır; hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olur ve hücresel asidoz gelişir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşir[22,25,26]. SKA azalması ile birlikte yeterli miktarda ATP sentezlenemediği için Na-K ATPaz pompa aktivitesi bozulur ve hücre şişmeye başlar. Ayrıca artan oksidatif stres sebebiyle serbest oksijen radikalleri artmakta olup onları deaktive eden

mekanizmalarda yetmezlik oluşmaktadır.Serbest radikallerin artması ile DNA, lipid ve proteinler gibi hücresel bileşenler hasar görür[27].Oksijenradikalleriserebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademesinde etki göstermektedir . Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bulunmuştur. Bu fazlar: 1. Eksitoksisite (dakikalar içinde), 2. Peri-infarkt depolarizasyonu (dakikalar, saatler içinde), 3. İnflamasyon (saatler, günler içinde), 4. Apopitoz, nekroz (günler içinde). Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitoplazmik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır[25,28]. Bir beyin bölgesinde damar tıkandığı zamanSKA'ndaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (**core**)bölgesi dakikalar içinde irreversibl olarak hasara uğrar. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarlar tarafından kan akımı sağlanan, fonksiyonel olarak iş görmeyen, fakat hala canlılığını ve biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge '**penumbra**' olarak adlandırılır[29]. Penumbra kurtarılabilecek beyin dokusu olup rekanalizasyon ve destek tedavisi ile fonksiyon kazandırılmaya çalışılan hedef dokudur. Kan akımını fonksiyonel eşiğin altına düştüğünde nöral fonksiyon bozukluğu hemen ortaya çıkarken, kalıcı morfolojik hasarın meydana gelmesi zaman bağımlıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında SKA 0ml/100 gr/dk olduğunda kalıcı hasar 25 dakikada, 10 ml/100 gr/dk düzeyinde 40 dakikada ve 15 ml/100 gr/dk ise 80 dakikada olduğu saptanmıştır.Daha yüksek kan akımı seviyelerinde saatler hatta günler içinde kalıcı hasarın olduğu saptanmıştır[26]. Yapılan bir çalışmada DWI'daki enfakt hacmini ortalama 70 saatte maksimum düzeye çıktığı saptanmıştır[26].İskemide,beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler olmaktadır. Beyin kan akımının 30 saniye süre ile kesintiye uğraması ile beyin metabolizmasında değişimler oluşmaya başlar, bir dakika sonra ise nöronal fonksiyonlar bozulur, beş dakika sonra anoksi nedeni ile serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zinciri başlar. İlk 24 saatte beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz görülmeye başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir ve ekstraselüler sıvı azalır. Bu duruma sitotoksik ödem denir. Sitotoksik ödem inmeyi takiben 24-72. saatler arasında ortaya çıkmaktadır. Bundan ötürü bu zaman dilimindeherniasyon riski en fazladır. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay gölgesine gelmeye başlar ve kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi meydana gelir. Bu vazojenik ödem olup yaklaşık 5 günde maksimuma ulaşır. Üçüncü ve beşinci günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülmeye başlar. Beşinci ve yedinci günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar birikir ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositoz yapan lipid yüklü makrofajlar ile gemiositik astrositler gelmeye başlar. Üç ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin etrafını çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır[25].

2.5.İnmede Sınıflandırma

İnme için yapılan ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisi göz önünde bulundurularak yapılmış olup, tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ileri nöroradyolojik inceleme, kardiolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyon patolojisi ile birlikte lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması gözönüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır[30]. Subaraknoid kanamalarsıklıkla hemorajik inme adı altında değerlendirilmekle birlikte ayrı bir grup olarak alındığında, tüm inmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inme, %10'nu hemorajik inme ve %3'ünü subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır[31].1991 yılında Bamford ve arkadaşları tarafından klinik bulguların ön planda tutulduğu'Oxfordshire Community Stroke Project' (OCSP) sınıflaması yapılmıştır. Fakat bu sınıflamada etyolojiye yer verilmemiştir[34] (Tablo 1). 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırma günümüzdeyaygın olarak kullanılmaktadır[34] (Tablo 2). Bu sınıflamada lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizmasının dikkate alınmıştır[32].

Tablo1.Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflaması

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
3. Laküner infarktlar (LACI)
4. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

Tablo 2.Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Sınıflaması

1. Büyük arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolik inme
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer nedenlere bağlı inme
5. Sebebi belirlenemeyen inme

2.6.İskemik İnme Tipleri

Büyük Arter Aterosklerozu: Tüm iskemik inmelerin %20'sinin büyük arterateroskleroزuna bağlı olduğu bilinmektedir[33]. Bu grupta iskemi, özellikle ekstrakraniyal damarlarda ve bifurkasyon bölgelerinde yıllar içinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak ortaya çıkar[34]. Aterotrombotik lezyonlar, damarınstenozu ve okluzyonuna neden olarak iskemi meydana getirir. Hemodinamik mekanizmalarla, daha distalde yer alan sınır bölgelerde (watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu durum, proksimal arterlerin %70-80 ve üzeri darlıklarında söz konusudur[34]. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçalar arterden artere emboli mekanizması ile distal arterlerin tıkanması mümkündür[30]. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik atak ve amorozis fugaks bulunur[30]. Fizik muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınamaması ayırıcı tanı açısından önemlidir. Nörolojik kayıp olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Beyin görüntülemede çapı 1.5 cm'den büyük serebral kortikal ve subkortikal lezyonların bu gruba dahil olma potansiyeli yüksektir. Vasküler görüntülemeyle semptomdan sorumlu damarda %50 ve üzeri darlık görülmesi ve potansiyel kardiyak emboli kaynağının dışlanmış olması gerekir [32,34].

Kardiyoembolik İnme: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturve sebebi kardiyak kökenli embolilerin arteriyal oklüzyona neden olmasıdır. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 3)[34]. Orta riskli durumlarda başka inme nedenleri bulunamazsa, 'olası' kardiyoembolik inmedensöz edilebilir. Klinik bulgular, ani gelişen ve bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği hızla düzelebilen ya da kötüleşebilen fokal nörolojik semptomlardır. Epileptik nöbetler sıklıkla eşlik edebilir. Klinik ve görüntüleme özellikleri ile büyük arter aterorosklerozuna benzerlikler göstermekle birlikte birden fazla vasküler alanda lezyon olması kardiyoembolik inmeyi akla getirmelidir.Ayrıca iskemik inme sonrası hızlı gelişen hemorajik transformasyon kardiolojik inmeyi akla getirmelidir. Kardiyak kökenli emboli oklüzyona sebep olmakta sonrasında tromboz rekanalize olmaktadır. Bu esnada iskemi sebebiyle endotel hasarı oluşmakta ve damarpermabilitesi artmaktadır. Rekanalizasyonla kan elemanları damar dışına çıkmaktadır. Kardiyoembolik inme tanısı için büyük arter aterosklerozunundışlanmış olması gerekir[32,34].

Tablo 3.Kardiyoembolik inmeye Neden Olan Kardiyak Hastalıklar

Yüksek riskli hastalıklar	Orta riskli hastalıklar
Mekanik prostetik kapak	Mitral kapak prolapsusu
AF'li mitral stenoz	AF'siz mitral stenoz
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal flutter
Geçirilmiş MI (<4 hafta)	Biyoprostetik kalp kapağı
Sol ventriküler trombüs	Konjestif kalp yetmezliği
Dilate kardiyomyopati	Atriyal septal anevrizma
Atriyal miksoma	Nonbakteriyel trombotik endokardit
	MI (>4 hafta,<6 ay)

AF: Atriyal Fibrilasyon, MI: Miyokard Infarktüsü

Küçük Damar Oklüzyonu: Genelllikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortya çıkan bu inme alt tipi tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Küçük damar okluzyonuyerine sıklıkla laküner inme terimi kullanılmaktadır. Tanı için klasik laküner sendromun olması, kortikal semptomların bulunmaması ve görüntülemede 1,5cm'den küçük, derin infarktların bulunması gerekir. Bu hastalık için klasik laküner sendromlar: saf motor inme, saf sensoriyel inme, sensorimotor inme, dizartri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezidir. Laküner inmelerin %57'sini oluşturan saf motor inme en sık görülenidir. Laküner inmeler sıklıkla internal kapsül, pons, bazal ganglion ve talamusu tutar. 40 yaş üzeri bireylerde yapılan MRG ile asemptomatik laküner inmeler bilinmektedir. Buhastalarda olası kardiyoembolizm veya semptomatik arterde %50'den fazla darlık dışlanmış olmalıdır. Laküner inmenin tanısında, özgünlüğü ve hassasiyeti %100'e yakın olan difüzyon MRG en

iyi yöntemdir.Kortikal infarktlara göre daha iyi prognozu olmakla birlikte, uzun dönemde fonksiyonel kötüleşmenin nedeni tekrarlayan inmelerdir[32,34].

Diğer Nedenlere Bağlı İnme: Bu grup inmeye neden olan daha nadir görülen hastalıklardan oluşmaktadır. Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) birincil ve ikincil vaskülitleri, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, fibromusküler displazi, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden azını tutar. Kardiyoembolizm ve büyük arter aterosklerozu ekarte edildikten sonra anjiografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler gibi ileri inceleme yöntemleri kullanılarak tanı konur[32,34].

Tablo 4.İnmeye neden olan nadir hastalıklar

Antifosfolipid antikor sendromu	Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
Arteriyel diseksiyon	Migren ilişkili inme
CADASIL	Mitokondrial hastalıklar
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma)	Moyamoya hastalığı
	Orak hücreli anemi
Dissemine intravasküler koagulasyon	Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskulitleri
Fabry hastalığı	
Fibromuskuler displazi	Sinüs ven trombozu
Heparin ile ilişkili trombositopeni	Sneddon sendromu
Hiperviskozite sendromları	Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom
Hipoperfuzyon sendromları	
İlaç kullanımı ilişkili inmeler	Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
İyatrojenik nedenler	Vazokonstriksiyon / vazospazm
	Diğer nedenler

Sebebi Belirlenemeyen İnme: Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen sebebi belirlenemeyen serebral infarktlar, yeterli tetkik edilemeyen vakalar ve yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bulunmaktadır[32,34].

2.7.İskemik İnme Risk Faktörleri

Son yıllarda akut iskemik inmede tromboliz ve mekanik trombektomi tedavilerinin kullanılmasına rağmen hala inme çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığa ilişkin klinik olay yaşamamış bireyde ya da toplulukta, risk faktörlerinin modifikasyonu başta olmak üzere hastalık insidansını azaltmaya yönelik çabalara, primer koruma denir[35]. İnmede en etkin koruma primer korunma, yani risk faktörlerinin kontroludür.İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler; çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış ve randomize epidemiyolojik çalışmalarla elde edilmektedir. İnme ile güçlü nedensellik ilişkisi olan ve tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri ‘kesinleşmiş risk faktörleri’ başlığı altında incelenirken, daha az nedensellik gösteren diğer risk faktörleri ‘kesinleşmemiş risk faktörleri’ olarak incelenir[34]. Risk faktörlerinin modifiye edilmesine göre değiştirilemeyen risk faktörleri ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır[36].

Tablo 5.İskemik inme risk faktörleri

1.Değiştirilemeyen risk faktörleri	
a. Yaş	
b. Cinsiyet	
c. Irk	
d. Aile öyküsü/genetik	
2. Değiştirilebilen risk faktörleri	
a) Kesinleşmiş risk faktörleri	**b) Kesinleşmemiş risk faktörleri**
1. Hipertansiyon	1. Alkol kulanımı
2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı	2. Metabolik sendrom
3. Kardiyovasküler hastalıklar	3. Hiperhomosisteinemi
4. Dislipidemi	4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Sigara	5. Hiperkoagulabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagulanı, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, protein C, protein S, antitrombin IIIeksikliği)
6. Asemptomatik karotis stenozu	
7. Orak hücreli anemi	
8. Obezite	6. Oral kontraseptif kullanımı
9. Diyet ve beslenme alışkanlıkları	7. İnflamasyon
10. Fiziksel inaktivite	8. Enfeksiyon [Klamidya pnömonia, Helikobakter pylori, Citomegalovirüs (CMV), periodontal hastalıklar]
11. Postmenapozal hormon tedavisi	9. Migren
	10. Uykuda solunum bozuklukları

2.7.1.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmakta, 55 yaşından sonra her dekatta bu risk iki kat artmaktadır[34].

Cinsiyet: İnme genellikle erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görülmektedir.Bununla birlikte 35-44 yaş arası ve ≥85 yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Kadınlarda inme mortalitesi daha yüksektir. 55-75 yaş arası yaşam boyu inme riski kadınlarda %20-21 iken, erkeklerde %14-17'dir[17,37].

Irk: Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyazlara göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur[34]. Ateroskleroz risk çalışmalarında, siyahlarda beyazlara göre inme insidansı daha yüksek saptanmıştır. Siyah ırkta hipertansiyon, obezite ve diyabet daha yaygın oranda bulunmaktadır. Uzakdoğu ve Asya popülasyonlarında inme insidans hızı yüksek oranlardadır. Sonuç olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha yüksektir[36,38].

Aile Öyküsü ve Genetik: Aile öyküsünün risk faktörü oluşumunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir[34]. Hem babada hem annede inme öyküsü olması, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur [36,39]. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda rol oynayan etmenler; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir[34]. Kardiyoembolik inme dışındaki inme alt tiplerinde, birinci derece yakınlarında inme öyküsünün olması genç inmeli hastalarda moleküler genetik incelemelerinin yapılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir[34]. Birçok koagülopatinin otozomal dominant olarak kalıtıldığı bilinmektedir. Lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorları yaklaşık %10 olguda ailesel geçiş gösterir. Faktör V Leiden mutasyonu, protein C, protein S ve diğer faktör eksikliklerinin venöz tromboz riskini artırdığı ilişkiler bilgiler mevcuttur. Nadir görülen bazı genetik hastalıklarda da inme görülebilmektedir: CADASIL, Marfan sendromu, Fabry hastalığı, Nörofibromatozis Tip 1 ve 2 bunlara örnektir[36,40]. Genetik faktörler, şimdilik bir tedavisi olmadığından, değiştirilemez risk faktörleri arasında sayılmaktadır[39].

2.7.2.Kesinleşmiş Değiştirebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan, hemserebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür[34]. Kan basıncında her puan artışı, inme riskinide artırmaktadır[36]. Yaş, atrial fibrilasyon (AF),diyabet gibi diğer risk faktörleri ile etkileşmesi ve kan basıncı düzeyine bağlı olarak riskin artması nedeniyle, gerçek relatif risk değerini belirlemek zordur[34]. Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) çalışmasında 60 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonu bulunan hastalarda tedavi ile inme insidansında azalma %42 saptandı[42].Antihipertansif tedavilerle yapılan birçok çalışma sonunda, farklı antihipertansif ilaç kullanılmış olsa da, her birinde inme riskinde azalma sağlandığı saptanmıştır. Yapılan bir meta analizde prehipertansiyonun da yüksek inme insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu risk özellikle yaşlı olmayanlar için yüksektir[43]. Başka bir çalışmada SKB'nin 130 mm Hg'nın altında tutulması ile rekürren inme riskinin %20 oranında azaldığı bildirilmiştir[44].

Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi, Glikoz intoleransı: Çeşitli çalışmalardadiyabetin, iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı saptanmıştır[36,45].Buna karşılık hemorajik inme riskinde değişiklik görülmemiştir[30].Diyabetik hastalarda, arterojenik risk faktörlerinin (hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeyleri) sıklığında artışa ve ateroskleroza yatkınlığa sebep olduğu bilinmektedir[36]. DM'un tüm yaş gruplarında iskemik inme insidansınıartırdığı bulunmuştur. Bu risk 65 yaş altı hastalarda ve siyah ırkta daha yüksektir[46]. Diyabetik inme hastalarında ölüm riski daha yüksektir. Bu risk özellikle kadınlarda ve genç diyabetiklerde daha fazladır[47]. HOPE çalışmasında diyabetik alt grupta ACE inhibitörünün tedaviye eklenmesi ile inme riski %33 oranında azalmıştır ancak, bu etkinin kan basıncının düşmesine mi bağlı olduğu yoksa ACE inhibitörlerinin spesifik etkisine mi bağlı olduğu belirlenememiştir[48].

Kardiyovasküler Hastalıklar: İskemik inmelerin %20'sini kardiyoembolik inmeler oluşturmaktadır. Gençlerde, kriptojenik inmelerin %40' ında potansiyel kardioemboli kaynağı mevcuttur[30].İnmeye neden olan en önemli kalp hastalıkları arasında atrial fibrilasyon (AF) ile birlikte veya yalnız görülen mitral stenoz, dilate kardiyomyopati, valvüler kalp hastalıkları (mitral kapak prolapsusu, infektik endokardit, Libman-Sack endokarditi, prostetik kalp kapakları), intrakardiyak konjenital defektler (patent foramen ovale, atrial septal defekt) ve kardiyak tümörler yer almaktadır[30]. Bu hastalıklardan en riskli olanı romatizmal mitral stenoz olup, yıllık emboli riski %2-5'tir. AF varlığında bu risk 17 kat artmaktadır[30,37]. Orta yaş ve

üzerinde en sık kardiyoemboli nedeni miyokard infarktüsüdür. MI'dan sonra inme gelişme riski ilk iki hafta içinde yüksek olup ön duvar infaktüslerinde ve düşük ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda artmaktadır[30]. İleri yaşta ise en önemli kardiyojenik emboli riski olan hastalık nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAF). AF tüm yaş gruplarında güçlü bir inme risk faktörüdür, inme riskini yaklaşık beş kat artırmaktadır. AF hastalarında inme riskini artıran önemli faktörlerden bazıları; ileri yaş, hipertansiyon, DM, inme öyküsü ve kadın cinsyettir[51,52]. 80-89 yaş aralığında NVAF insidansı %8.8'dir[30]. NVAF hastalarında inme riskini hesaplayan bir çok sınıflandırma mevcuttur ancak en çok kullanılanı $CHADS_2$ (C: kalp yetmezliği, H: hipertansiyon, A: yaş, D: diabetes mellitus, S: daha önce geçirilmiş inme veya GİA) skorudur. Bu skora göre S, hastanın 2 puan almasına yol açarken diğerleri 1 puan artırmaktadırlar. $CHADS_2$ skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda yıllık inme riski %4 olup, antikoagülan tedavi önerilir[30]. Bir diğer kardiyak emboli riski düşük ejeksiyon fraksiyonudur (EF). EF'deki her %5'lik düşüş, inme riskini %18 oranında artırmaktadır[53].

Dislipidemi: Hiperlipideminin koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak bazı prospektif çalışmalarda serum total kolesterol düzeyleri ile inme arasında ilişki bulunmuş olsa da[54,55]; hiperlipidemi ile inme arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar[56,57] da mevcuttur. HDL kolesterol düzeylerinin artması ile iskemik inme riski azalmakta ancak, hemorajik inme riski artmaktadır. Aynı çalışmada serum Apolipoprotin A1 (ApoA1) konsantrasyonun artması ile iskemik inme riskinin arttığı ve lipoproteinlerin aksine intraserebral hemorajiyi etkilemediği görülmüştür. Benzer şekilde sonuçlar ApoB için de bulunmuştur. Bu çalışma ile ApoA1 ve ApoB gibi lipoprotein düzeylerinin, HDL ve non-HDL kolesterole göre iskemik inme için daha belirleyici olduğu bildirilmiştir[58]. CARDS (The Colloborative Atorvastatin Diyabetes Study) çalışmasında statinlerin en iyi medikal tedaviye eklenmesi ile inme riskinin %48 azaldığı saptanmıştır[30].

Sigara: Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda (Framingham, Cardiovaskular Health Study, The Honolulu Heart Study) sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır[36,59]. Yapılan son çalışmalarda sigara içenler, sigara içmeyenler veya 10 yıldan fazladır bırakmış olanlarla karşılaştırıldığında, inme riskinin 2 ila 4 kat arttığı bildirilmiştir[36,60]. İnme riski günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Tüm ırklarda, cinsiyetlerde ve yaşlarda, sigara bırakılması ile inme riskinde azalma gösterilmiştir[36,61]. Pasif içicilerde inme için relatif risk 1.25 olup inme riski ile sigara arasında doz yanıt ilişkisi olduğu bildirilmiştir[62,63]. Kadınlarda

sigara ve oral kontraseptifler arasında sinerjistik etki olduğu ve birlikte bulunduklarında iskemik inme riskini 7.2'ye çıkardıkları bildirilmektedir[36].

Asemptomatik Karotis Stenozu: 65 yaş üzerindeki erkeklerde, %50'nin üzerinde karotis darlığı %7 oranında, kadınlarda %5-7 oranında bulunmaktadır. %75-99 arasındaki karotis darlığı ise erkeklerde %1.2, kadınlarda %1.1 oranında saptanmaktadır. Bazı çalışmalarda %50-99 asemptomatik darlık bulunankişilerde yıllık ipsilateral inme riskinin %1-3.4 olduğu bildirilmiştir. Bu risk progresyon gösteren darlıklarda stabil darlıklara göre daha yüksektir[30]. Statinlerin plak stabilizasyonu yaptığı ve karotisteki aterosklerotik hastalığı azalttığıbildirilmiştir[30,37].

Orak Hücreli Anemi: Otozomal resesif geçişli olan orak hücreli anemide sorun, değişmiş bir hemoglobin β zincirinden kaynaklanmaktadır. Yapısı değişen hemoglobin ve eritrosit hücreleri vasküler yapılarda tıkanıklıklar, darlıklar yapmanın yanı sıra yetersiz oksijentaşıması ile de semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Klinik bulgular tipik olarak yaşamın erken döneminde ekstremite ve kemiklerde ağrılıepizodlar, ciddi hemolitik anemi ve inme dahil organ infarktlarıdır. Özellikle homozigot olgularda inme riski belirgin derecede artmaktadır. Bu hastalarda 20 yaş civarında inme prevalansı %11'dir. İnme riski çocuklukta en fazla olup, yıllık risk artışı %1 olarak belirtilmektedir. Yüksek kan akım hızı olan olgularda ise bu yıllık inme riski %10'a varan artış göstermektedir[43,49]. Çocuklarda yapılan "Stroke Prevention Trial" (STOP) çalışmasında sık kan transfüzyonu ile inme riskinin yılda %10'dan %1'e düşürüldüğü gösterilmiştir[64].

Fiziksel İnaktivite: Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi muhtemelen; kan basıncını düşürmesi, plazma fibrinojen ve platelet aktivitesini azaltması, plazma doku plazminojen aktivatörlerini ve HDL kolesterolünü artırması ve kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerini kontrol etmesi esasına dayanmaktadır[36]. Fiziksel aktivite düzeyini artırarak inme riskinin düşürülebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre orta düzeyde fiziksel aktivite sağlıklı olmakla birlikte daha yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin inme için daha koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir[65].

Obezite ve Vücut Yağ Dağılımı: Kilo sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre yapılmaktadır (BMI: vücut ağırlığı(kilo) / [boy (m)]²).BMI 25-29,9 kg/m^2 aralığında olanlar

fazla kilolu, BMI≥30 kg/m2'nin üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Son zamanlarda BMI'den ziyade abdominal obezite kavramı ön plana çıkmıştır, bu kavram bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü ile ifade edilmektedir. Erkeklerde bel çevresinin >102 cm, kadınlarda>88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak ifade edilir[30]. Artmış bel-kalça oranı, iskemik ve hemorajiktüm inmelerde risk artışı meydana getirmektedir[58]. Kilo vermenin, kan basıncını düşürdüğü ve dolaylı olarak inme riskini azalttığı düşünülmektedir[36].

Diyet ve Beslenme: Düşük yağ, artmış meyve ve sebze tüketiminin inme riskini azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış sodyum alımı, kırmızı et, yumurta, kuyruk yağı, domuz yağı gibi besinlerin inme riskini artırdığı; yüksek potasyum alımı, balık ve meyve tüketiminin inme riskini azalttığı görülmüştür[36,58]. Akdeniz diyeti, fındık yağı ya da zeytin yağı kullanımı inme riskini düşürmektedir[66].

Hormon Tedavisi: Oral kontraseptiflerden içerdikleri estradiol miktarı 50 mikrogramdan fazla olanların inme riski artırdığı bilinmektedir[67]. Son çalışmalarda düşük estradiol içeren ve kombine preperatlarla da iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif artış gözlenmiştir[68,69]. Ayrıca yüksek estradiol içeren preperatlarla olduğu gibi düşük estradiol içeren preperatlarla serebral venöz sinüs trombozu riski artmaktadır. Bu nedenle 35 yaş üzerinde olan, ailede SAK öyküsü bulunan, migreni ve hipertansiyonu olan ve sigara kullanan kadınlarda diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir[30].İkincil korumada östradiol ile yapılan tedavinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığı, hatta ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda estradiol ve progesteron birlikteliği içeren ve özelikle yalnız estradiol içeren preperatların, inmenin sekonder korunmasında yararlı olmadığı gibi postmenapozal inme riskini artırdığı gösterilmiştir[70,71].

2.7.3.Kesinleşmemiş Değiştirebilir Risk Faktörleri

Alkol Kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Alkol ile iskemik inme ilişkisinin 'J' şeklinde olduğu kabul edilmektedir[30]. Physicians Health Study' çalışmasında günde iki kadehe kadar alkol kullanımının inme riskinde %23 oranında azalma yaptığı bildirilmiştir. Alkolün bu etkiyi HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda ve fibrinojende azalma yoluyla gösterdiği düşünülmektedir[36]. Ancak daha yüksek miktada alkol alımı ile hipertansiyon, hiperkoagülabilite vekardiyak aritmi gibi nedenlerle risk artışına yol açabileceği bildirilmiştir[30]. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise sürekli ve fazla miktarda

alkol tüketenlerde anevrizmal ve anevrizmal olmayan hemorajik inme riskinde en az üç kat artış olduğu gösterilmiştir[72].

Hiperhomosisteinemi: Laboratuvarlar arasındaki fark standarize edilememiş olmakla birlikte normal plazma homosistein konsantrasyonu 5-15 mikromol/L olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyleri yaşla ve erkek cinsiyette artış göstermektedir. Yapılan prospektif çalışmalarada >15 mikromol/L homosistein düzeyleri inme için bağımsız bir risk faktörü bulunmuş ve bu durumun beyazlar ve İspanyol kökenlilerde siyahlara nazaran daha belirgin olduğu gösterilmiştir. İnme rekürrensi ile yüksek homosistein düzeyleri arasında ilişki bulan çalışmalar da mevcuttur. Ancak homosisteini düşürmeye yönelik yapılan folikasit, kobalamin ve pridoksin replasmanı ile homosistein düzeyi düşerken inme riskinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu durum homosistein düzeyinin tam olarak hangi mekanizma ile vasküler riskte artış yaptığının henüz bilinmediğini göstermektedir[30].

Hiperkoagülabilite: Protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu gibi trombofililer bu grupta yer alır. Bunların öncelikle venöz trombozlara yol açtığı bilinmekle birlikte,diğer risk faktörleri elendiğinde inme için bir risk faktörü olabileceğine dair az ve zayıf veri mevcuttur. Diğer yandan bir başka hiperkoagülabilite nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve lupus antikoagülanları (LA) ile igili bir çok çalışma mevcuttur[30]. RATIO (Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives) çalışmasında oral kontraseptif kullanan kadınlarda lupus antikoagülan antikorlarının pozitif olması iskemik inme ve miyokard infarktüsü için major risk faktörü olarak bulunmuştur[73]. SLE tanısı olan hastalarda AFAS'ın rekürren inme için bağımsız vasküler risk faktörü olduğu saptanmıştır[74].

İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı: Kokain, eroin ve amfetamin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımı ile hem iskemik hem de hemorajik inme riskinin arttığı bilinmektedir ancak bu veriyi destekleyen geniş epidemiyolojik çalışmalar yoktur. Bu maddelerin ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açarak inmeye neden olduğu düşünülmektedir. Az sayıda çalışmada bu maddelerin inme riskini yedi kat kadar artırabileceği bildirilmiştir[30].

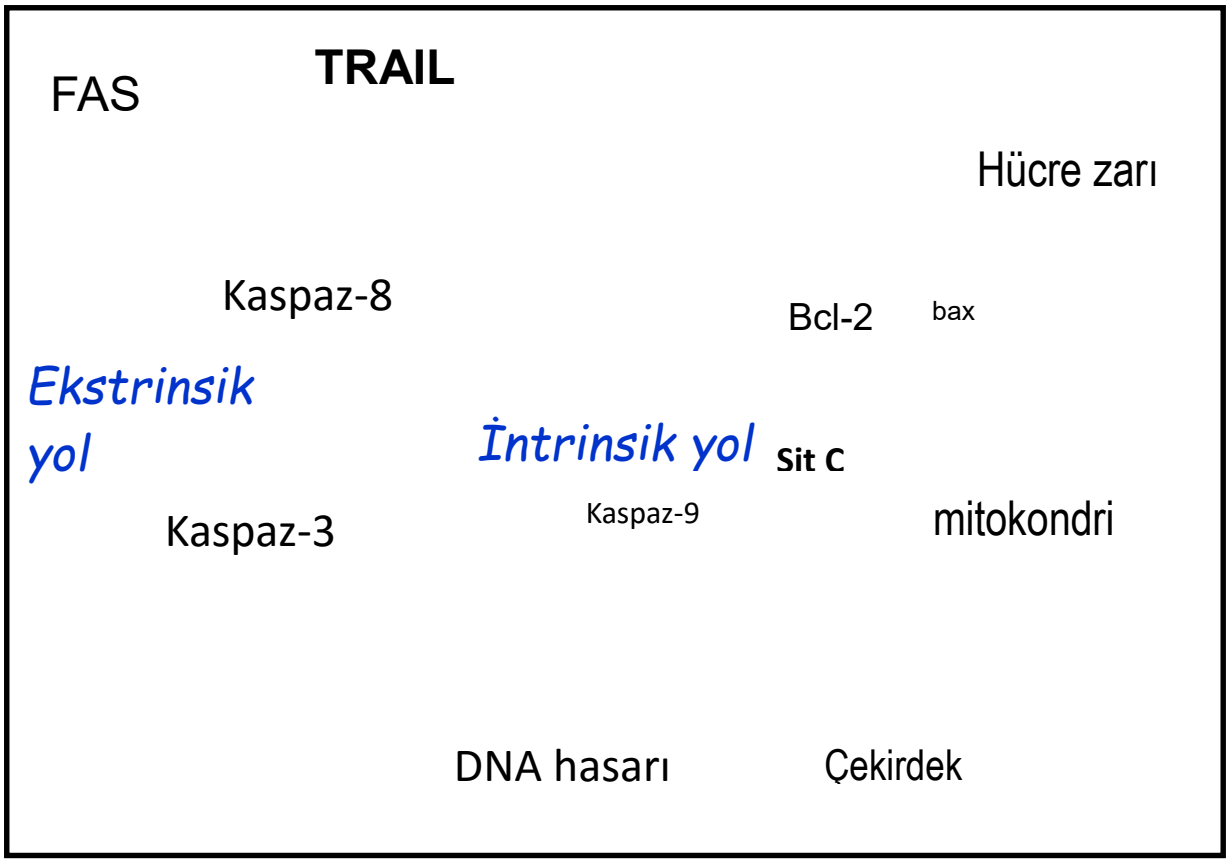
İnflamasyon ve İnfeksiyon: Semptomatik plaklardan daha çok matriks metalloprotein 9 (MMP9), MMP2, MMP3 ve IL-8 salgılandığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin de inme patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.Yapılan birçok çalışmada inme hastalarının öyküsünde yakın dönemde geçirilmiş enfeksiyon öyküsüne rastlanmıştır. Enfeksiyona yol açan patojenlerin, aterosklerotk plak oluşumu ve progresyonuna yol açabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen antibiyotik tedavisi ile inme ve diğer vasküler olay riskinde azalma gösterilmemiştir. Aterosklerotik plakla en çok ilişkili bulunan patojenler; Klamidya pnömoni, CMV, Helikobakter pilori, H. influenza, Mikobakter pnömoni, EBV, HSV tip I VE II 'dir[30].

Migren: Migren ile inmenin birlikte görüldüğü CADASİL ve AFAS gibi nadir hastalıklar dışında, migrenin kendi başına da inme için risk faktörü olup olmadığına dair çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda auralı migrende özellikle genç kadınlarda inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Auralı migreni olan kadınların oral kontraseptif ve sigara kullanmaları ile risk dokuz kat artmaktadır. Migrenin bu etkisini özellikle posterior sirkülasyonda olmak üzere serebral kan akımında azalma ve trombosit aktivasyonunda artış ile gösterdiği düşünülmektedir[30].

Uykuda Solunum Bozuklukları: Obstruktif uyku apnesi (OUA)30-70 yaş aralığında erkeklerde %34, kadınlarda %17 oranında saptanmıştır[75]. İnme sonrası OUA sıklığının arttığı bildirilmiştir[76]. Metaanaliz sonuçlarına göre OUA sendromu ile inme insidansı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [77,78].Sleep Heart çalışmasında erkeklerde obstruktif apne-hipopne indeksi (AHI) ile inme arasında ilişki bulunmuştur ancak kadınlarda böyle bir ilişki gösterilmemiştir. AHI indeksinin artışı ile inme riskinin arttığı belirtilmiştir[79]. OUA tedavisi ile inme riskinde azalma olup olmadığına dair çalışma mevcut değildir.Horlama, genellikle hipertansiyon kontrolunu güçleştirerek inme rekürrensini arttırmaktadır[30].

2.8.İskemik İnmede Apoptoz

İskemik inmede beyin dokusununda oksijen ve glikozyoksunluğu sonucu başlayan değişik hücre içi mekanizmalar hasara yol açmaktadır. Bu mekanizmaların başında glutamat toksisitesi, serbest radikal hasarı, hücreiçi kalsiyum değişimleri, inflamasyon ve apoptoz gelmektedir. Apoptoz ya da programlanmış hücre ölümü iskemide nekrozla birlikte nöron ölümünden sorumludur[80]. Apoptoz aktivasyonunun inme bölgesini çevreleyen gecikmiş hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir[81,82]. İki ayrı yol apoptoz mekanizması tanımlansa da iki yolda sonunda ortak yolla devam eder. İntrinsik ya da mitokondriyal yolda sitokrom c, mitokondri membranının zayıflaması ya da bcl-2 ailesine ait pro-apoptotik proteinlerin porları açması sonucu mitokondriyal membrandan dışarı çıkar. Mitokondriden salınan sitokrom c, kaspaz ailesinin üyesi olan kaspaz-9'u aktive eder. Daha sonra intrinsik yoldaki diğer molekülerde aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir[83,84]. Ekstrinsik yolda hücre yüzeyinde bulunan FAS ve TRAIL gibi ölüm reseptörlerinin ligandları tarafından uyarılması ile apoptotik yol başlatılır[85]. FasL'nin Fas'a bağlanması, ölüm tetikleyici sinyal kompleksi (DISC) stimülasyonunu indükleyerek kaspaz-8 aktivasyonuna neden olur. Kaspaz-8 aktivasyonu diğer kaspazların katılımıyla intrinsik apoptotik yolağın aktivasyonuna öncülük eder[83,84]. Penumbrada, iskemi hayvan modellerinde apoptozun varlığı gösterilmiştir[86]. İskemik inmede apoptozun varlığını ve hücre ölümündeki rolünü ortaya koyan başka bir bulgu ise kaspaz inhibitörlerinin koruyucu etkisidir. Bir kaspaz-3 inhibitörü olan Z-DEVD-FMK, iskemi anında hayvanlara verildiğinde, nöronların apoptozdan korunduğu gözlenmiştir. Buna karşın Z-DEVD-FMK iskemiden 24 saat sonra verildiğinde herhangi bir nöroprotektif sonuç gözlenmemiştir[87]. Benzer bir nöroprotektif etki orta serebral arter oklüzyonunda kaspaz-1 inhibitörü ile de elde edilmiştir[88].



Şekil 1. İskemide Apoptoz:İskemide Fas ve TRAIL gibi ölüm reseptörlerinin ekspresyon artışı ve kaspaz aktivasyonu söz konusudur. Ayrıca mitokondri membran geçirgenliğinin artışına yol açan Bcl-2 ailesi protein ekspresyon değişimi ve bunu takiben intrinsik apoptotik yolun aktive olması da iskemide gözlenmektedir.

2.9.TRAIL

TNF related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL), Tumor Necrosis Factor (TNF) sitokin ailesine ait ve inflamasyona ve hücre reseptörü aracılı apoptotik hücre ölümüne aracılık eden bir liganddır[89]. Bu molekülün inflamatuvar uyaranlarla mikroglial ekspresyonunun in vitro artışı gösterilmiştir[90].Beyinde normalde reseptörleri bulunan, fakat bazal koşullarda ekspresyonu gösterilemeyen TRAIL, patolojik durumlarda aktive mikroglial hücrelerden salgılanıyor olabilir. TRAIL multipl skleroz (MS), inme, HIV demansı, omurilik hasarı gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda nöron ve oligodendrosit ölümünden sorumlu tutulmaktadır[91-

[98]. MS hastalarında yapılan bir çalışmada TRAIL düzeyi ve interferon beta tedavisine yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalar arasında ilaca cevap verenler, TRAIL'in erken ve devamlı artışıyla vermeyenlerden ayrılmıştır. Bazı MS hastalarında interferon betaya karşı gelişen nötralize edici antikorların varlığında TRAIL'in baştaki upregülasyonunun sonradan ortadan kalktığı gözlenmiştir. Hastaların serum örneklerinde tedavi başlamadan önce artan çözünebilir TRAIL konsantrasyonunun birinci yılda tedaviye verilecek yanıtın tahminini sağlayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak MS hastalarında TRAIL ekspresyonunun interferona yanıt için biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır[99]. Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada serum TRAIL düzeyinin hastalığın ileri evresinde azaldığını gösterilmiştir[100]. Yapılan çalışmalarda çözünebilir TRAIL'in vasküler hücrelerde pikomolar ve nanomolar konsantrasyonlarda aktif olduğunu gösterilmiştir[101-108]. Bazı in vitro çalışmalarda TRAIL'in endotelyal hücre hasarını indüklediğini ve endotelyal trombin aktivitesi için hedef oluşturduğunu gösterirken[104], diğer çalışmalarda hayvan modellerinde TRAIL'in anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik aktivite gösterdiği ortaya konmuştur[106-107-109].Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olan hastalarda[110-111-118] TRAIL seviyelerinin daha düşük olduğu, miyokardiyak hasarı ve C Reaktif Protein (CRP) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur[112]. Başka bir çalışmada akut miyokardiyak enfaktüsü ve koroner arter hastalığı grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede osteoprotegerin ve daha düşük seviyede çözünebilir TRAIL değerlerine sahip olduğunu göstermiştir[113]. 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada serum TRAIL seviyelerinin koroner arter hastalığının varlığıyla doğrudan ilişkili olduğunu gösterilmiştir[114]. TRAIL düzeyi ile klinik veya radyolojik bulguları arasında korelasyonlar da saptanmıştır. Düşük çözünebilir TRAIL düzeyi ile thin-cap fibroateroma plaklarının varlığı arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir[115]. ELISA ile ölçülen TRAIL düzeyi ile ultrasonografi kullanılarak ölçülen karotid ve femoral arteriel kalınlığı arasında bir ilişki olduğu ve bu durumun henüz koroner arter hastalığı belirtisi ortayaçıkmadan ve kalp krizi olmaksızın oluştuğu gözlenmiştir[116]. Artmış çözünebilir TRAIL konsantrasyonunun daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[117]. Yapılan bir başka çalışmada akut koroner sendrom (AKS) hastalarının kanında TRAIL eksprese eden aktive CD4+ T hücrelerinin arttığı ve bu durumun endotelyal hasara neden olduğu görülmüştür. Erken statin tedavisinin aterosklerotik plaklardaki T hücre aracılı endotelyal hücre hasarını baskılayabileceği ve kardiyovasküler olayı önleyebileceği ileri sürülmüştür[118]. Diğer bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan yaşlı kişilerde düşük TRAIL düzeyinin 6 yılın üzerinde artan ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük TRAIL konsantrasyonunun KVH'li yaşlı hastaların klinik gelişimleriyle ilgili olabileceği ortaya

konmuştur[119]. Başka bir çalışmada koroner arter hastalığı olan kişilerde perkütan koroner girişim sonrası restenoz gelişiminin "regulated on activation normally T-cell expressed and secreted (RANTES)" adlı kemokin molekülü ile ilgili olduğu, çözünebilir TRAIL'in bu RANTES bağımlı restenoz tablosunu önleyebileceğini ileri sürmüştür[120]. Yapılan hayvan model çalışmalarında TRAIL'in global serebral iskemi sonrası gecikmiş nöronal hasar patogenezinde zararlı bir rol oynadığını ve TRAIL fonsiyonunun baskılanmasının tedavi yolunda beyinde nöroprotektif strateji olduğunu ortaya konmuştur. Bir çalışmada mikrovasküler kelepçeler (microvascular clamp) yardımıyla sıçanlarda iskemi oluşturulmuş ve 72 saatlik reperfüzyon sonrası hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Dorsal hipokampus'tan seri kesitler alınmış, bu kesitlerden TUNEL ve immunofluorescence boyama yapılmıştır. Korteks ve striatumdan semi-kantitatif RT-PCR analizi yapılmıştır. Sonuç olarak TRAIL ve TRAIL death receptor-5 (DR5) ekspresyonunun geçici global iskemi sonrası arttığı gözlenmiş, DR5 inhibisyonunun nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir[92]. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışma TRAIL'in hipoksik iskemiyi takip eden 24 saat sonunda artmış olduğunu göstermiştir. Çalışmada yeni doğan sıçanlar kullanılmış ve karotid kesisi yapılarak hipoksik iskemi modeli gerçekleştirilmiştir. Daha sonra yavrular, %94'lük nitrojenle dengelenmiş % 6'lık oksijen bölmelerine alınarak Hipoksik iskemi (HI) oluşması için 2,5 saat bırakılmışlardır. Sakrifikasyon öncesi hayvanlardan doğrulma refleksi, göz açma süresi ve T-Maze gibi davranış testleriyle nöro-musküler veriler elde edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası alınan beyin dokularından immünohistokimya, Western Blot ve Real-Time PCR yapılmıştır. HI sonrası 24 saatte kortekste TRAIL ekspresyon düzeylerinde artma, death receptor pozitif hücrelerde artış, decoy reseptörlerinde artış ve kaspaz-3'te artış gözlenmiştir[121].

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Hastaların seçimi ve örnek toplanması

Olgu-kontrol çalışması olarak planlanan araştırma için; %95 güven aralığında, %80 power (beta hata %20) gücünde ve olgu/kontrol oranı=1 olacak şekilde NCSS-PASS 2000 programı yardımı ile en küçük örnek büyüklüğü hesaplanmştır. Her bir grup için hesaplanan büyüklük 77 olarak saptanmıştır. Hesaplanan en küçük örnek büyüklüğü göz önünde bulundurarak; 100 olgu ve 100 sağlıklı kontrol alınması planlanmıştır. DEÜTF Nöroloji AD'na inme nedeni ile 24 saatlik süre içinde başvuran 100 olgu alınmıştır. Olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından grup eşleştirmesi yapılan sağlıklı gönüllü kontroller araştırmaya dahil edilmiştir. Nörolojik, romatolojik ve ağır sistemik hastalığı olanlar çalışma gruplarına dahil edilmemiştir.Hasta grubundan ilk gün (1. Gün), ilk hafta (7. Gün), ilk ay (28. Gün) ve 6. ay kan örnekleri alınmıştır. Örnekler serum ayırma ve hemogram tüpüne birer adet alınmıştır. Kontrol grubunda tek sefer kan, aynı tüplere aynı miktarda alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrollerden demografik ve risk faktör verileri toplanmıştır. Bu veriler hasta ve sağlıklı kontrollerden bir defa alınmıştır. Bunun dışında inme hastalarının kliniğe geldikleri ilk gün Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterine göre inme sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca hastalara hem ilk gün hem de takip süreleri boyunca (yedinci gün, 28. gün) NIH İnme Ölçeği (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ve Modifiye Rankin Skalası (mRÖ) değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden kan örnekleri toplanmadan ve diğer bilgiler alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Aydınlatışmış onam bundan sonra alınmıştır.

3.2. Serumda TRAIL düzeylerinin belirlenmesi

Alınan kan örnekleri 10 dk 4000 rpm'lik santrifüjlenerek serumlar ayrıştırılmıştır. Serum örnekleri analiz edilene kadar -80^0C'de saklanmıştır. Daha sonra TRAIL ELISA kiti (R&D Systems, Amerika) ile serum TRAIL analizi yapılmıştır. Tüm örnekler ve kitten çıkan standartlar, dublike olarak kit protokolüne göre çalışılmıştır.

3.3.İstatistiksel analiz

Verilerin istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 18.0versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizde, olgu ve kontrol grubunun tüm değişkenleri için dağılımlar, ortalama ± standart sapmadeğerleri kontrol edilmiştir. İnme ve kontrol grubunun sosyo-demografik özelliklerinde kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için dağılımların normal dağılıma uygunluğu kontrolü edildikten sonra t – testi veya normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Analitik veri analizinde: çalışmanın birinci amacının kontrolü için(İskemik inme geçiren hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyleri) t – testi uygulanmıştır. Serum TRAIL düzeylerinin inme için ayırt edici bir özelliği olup olmadığı ROC analizi ile eğri altında kalan alanın değerlendirilmesi ile sağlanmıştır.Araştırmanın ikinci amacını test etmek için (TRAIL düzeyinin inme sonrası belirli periyotlarda ölçülerek serumdaki meydana gelen değişimleri izlemek ve hastanın progresyon süreciyle olan ilişkisini incelemek); yalnızca olgu grubunda zaman ve TRAIL düzeyinin dağılımları arasındaki farklılık (1.hafta, 1. ay ve 6. ayda); dağılım ve değişim zamanı, normal dağılıma uygun olmadığından Friedman Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Friedman testi anlamlı bulunduğunda farkın hangi zaman dilimleri arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklandığını bulmak için posthoc ikili çoklu karşılaştırma testleri, bonferroni düzeltmeli Wilcoxon test ile gerçekleştirilmiştir.Araştırmanın üçüncü amacını test edebilmek için; olgu grubunda olgular trombolitik tedavi alan hastalarda NIH skoru değişimi (başlangıç ve taburculuktaki farkı) ile TRAIL düzeyleri arasındaki korelasyon sperman korelasyonu ile değerlendirilmiştir.Araştırmanın dördüncü amacını test etmek için (İskemik inmeden sorumlu risk faktörleri ile TRAİL düzeylerinin ilişkisini karşılaştırmak) sonuç değişkeni (olgu ve kontrol olma durumu) ile bağlantısı olan tek değişkenli analizler lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Tüm analiz sonuçlarında $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Yapılan analizler sonucunda hastaların yaş ortalaması, kontrollere oranla daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrollerin diğer antropometrik ölçümleri ise benzerdir (Tablo 1).

Tablo 6. Hasta ve kontrollerin yaş, boy, kilo ve vücut kütle indeksi verileri

	Yaş	**Boy**	**Kilo**	**BMI**
Hasta	70,63 ± 9,01	1,69 ± 0,07	78,55 ±12,99	27,44 ± 3,25
Kontrol	66,21 ± 11,08	1,68 ± 0,08	77,00 ±12,99	27,16 ± 3,58
	p<0,001	p=0,554	p=0.414	p=0, 582

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre hipertansiyon, diyabet, sigara ve antiagregan/antikoagülan kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı. Gruplar arasında alkol kullanımı, diğer nörolojik veya sistemik hastalık bakımından fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrollerin demografik verileri

	Hasta		**Kontrol**		P**
	n=100	**%***	**n=100**	**%***	
Cinsiyet					
Kadın	40	40,0	50	50,0	0.155
Erkek	60	60,0	50	50,0	
Hipertansiyon					
Pozitif	70	75,3	42	42,0	**<0.001**
Negatif	23	24,7	58	58,0	
Diyabet					
Pozitif	23	24,7	11	11,0	**0.012**
Negatif	70	75,3	89	89,0	
Sigara					
Kullanan	47	50,5	31	31,0	**0.006**
Kullanmayan	46	49,5	69	69,0	
Alkol					
Kullanan	19	20,4	21	21,0	0.922
Kullanmayan	74	79,6	79	79,0	
Antiagregan/ Antikoagülan					
Kullanan	36	38,7	25	25,0	**0.038**
Kullanmayan	57	61,3	75	75,0	
Başka Nörolojik Tanısı					
Bulunan	4	4,3	1	1,0	0,138***
Bulunmayan	89	95,7	99	99,0	
Başka Sistemik Hastalık					
Bulunan	25	26,9	27	27,0	0.985
Bulunmayan	68	73,1	73	73,0	

*Sütun % **pearson ki-kare ***Ki-kare yates

Hastaların iskemik inme alt tip değerlendirmesinde sırasıyla kardiyoembolik ve büyük damar hastalığı daha fazla gözlenmiştir (Tablo 8).

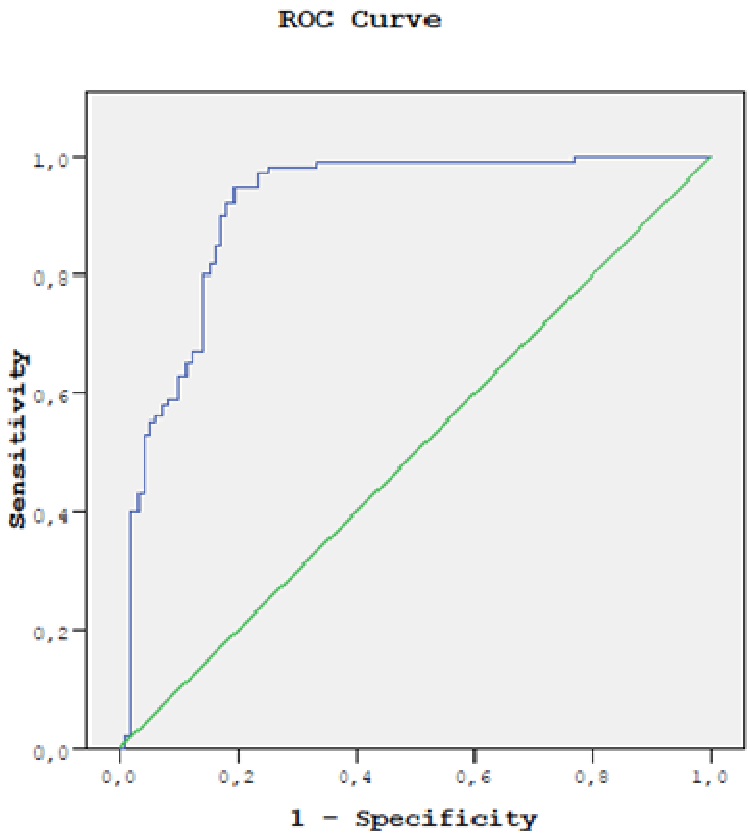
Tablo 8. İnme hastalarının hastalık tipine göre dağılımı

	n	%
Büyük Damar Hastalığı	33	33.0
Küçük Damar Hastalığı	16	16.0
Kardiyoembolik	34	34.0
Kriptojenik	17	17.0

Akut dönemde (ilk 24 saatte) inme hastalarından alınan serum örneklerinde, kontrol grubu olgularına göre serum TRAIL protein düzeyinin düşük olduğu saptandı (Tablo 9). ROC analizinde ise serum TRAIL düzeyinin hasta ve kontrolleri ayırt edici bir test olduğu ortaya çıkmıştır (p=0.000). Eğri altında kalan alan 0.912'dir (p<0.001) (Şekil 1).

Tablo 9: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum TRAIL düzeyleri

	Hasta (Ortalama ±SD)	**Kontrol (Ortalama ±SD)**	**p (t-test)**
Serum TRAIL düzeyleri (pg/ml)	83,28 ± 23,40	156,93 ± 53,61	**<0,0001**

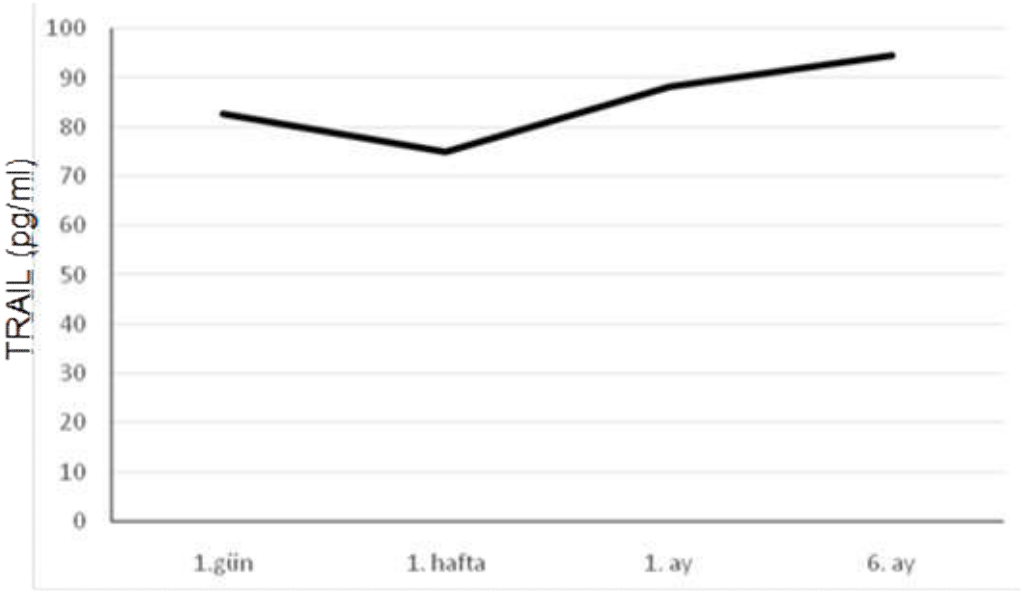


Şekil 2: Serum TRAIL düzeyinin inme için ROC analizi

Hastalardan akut dönem (24 saat), 1.hafta, 1. ay ve 6. ayda alınan örneklerden çalışılan serum TRAIL protein düzeyleri karşılaştırılmıştır. Grup ortalaması Friedman test ile karşılaştırıldığında 1. aydan itibaren artış olduğu saptanmıştır. Hastalardaki 1.gün, 7 gün, 1. ay ve 6.aydaki TRAIL protein düzeyi ortalamaları Tablo 10'de ve Şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo 10: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL protein düzeyleri değişimi

	median	(min-max)	pfriedman	Posthoc testler	pwilcoxon
1.gün	82,81	(27,55 - 188,38)	< 0.001	1.gün-1.hafta	0,080
1. hafta	75,12	(30,27 - 145,22)		1.gün-1.ay	**0,002**
1. ay	88,41	(42,65 - 147,46)		1.gün-6.ay	**0,002**
				1.hafta-1.ay	**< 0,001**
6. ay	94,66	(64,78 - 111,25)		1.hafta-6.ay	**0,002**
				1.ay-6.ay	0.795



Şekil 3: İnme hastalarında TRAIL serum proteininin zamansal değişimi

Serum TRAIL düzeyinin, inme alt türlerindeki dağılımı değerlendirilmiş, ancak alt gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (p=0.281) (Tablo 11).

Tablo 11:İnme hastalığının alt tiplerinde, TRAIL düzeyinin karşılaştırılması

	Büyük Damar Median (min-max)	**Kardiyoembolik Median** (min-max)	**Kriptojenik Median**(min-max)	**Küçük Damar** Median (min-max)	**Pfriedman**
TRAIL düzeyi	78.26 (27.55: 110.15)	85.08 (48.39:188.38)	72.92 (-57.32: 107.24)	85.68 (45.22: 115.57)	0.281

İlk 24 saatteki TRAIL düzeyinin TPA tedavisine yanıtını belirleyebilmek için, TPA alan grupta NIHSS değişimi (1. gün-1.hafta) ile ilk 24 saatteki TRAIL düzeyi ilişkisi değerlendirilmiştir. TRAIL protein düzeyi ile NIHSS skor değişimi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0.861$). Hastaların risk faktörleri/koruyucu faktörleri (hipetansiyon, diabet, sigara içimi, alkol kullanımı, antiagregan kullanımı, başka bir nörolojik hastalık varlığı) ile serum TRAIL düzeyi karşılaştırılmış ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

İnme dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 750.000 yeni inme vakası tanı almakta olup bu hastaların 150.000 ile 200.000'i ölmektedir. İnme vakalarının % 87'si iskemik inmeden, % 13'u hemorajik inmeden oluşmaktadır[124]. İskemik inmede çeşitli etiyolojik etkenler ile serebral damar kan akımı azalmakta ya da tamamen kesilmektedir. Bu serebral perfüzyon basınçında azalma sonrası lokal iyon dengesinin bozulması, nöronal ekzotoksisite (glutamat vb.), hücre içi kalsiyum artışı, serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, protein sentezinde azalma ve peri-enfakt alanında oluşan depolarizasyon dalgaları sebebiyle nöronal hasar oluşmaktadır. Bu hasar apoptoz ya da nekroz ile sonlanmaktadır. İskemik inme homojen bir hastalık grubu olmayıp bir çok hastalık yada komplikasyonun birleşiminden oluşmaktadır. İskemik inmenin sınıflamasında ileri nöroradyolojik inceleme, kardiolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyon patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması gözönüne alınarak sınıflandırmalar yapılmaktadır[30]. Bu sınıflamaların içinde en sık kullanılan ve bizim çalışmamızda kullandığımız TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Bu sınıflamada lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması dikkate alınmıştır[32]. İskemik inme sınıflamasında kardiolojik inme %20[34], küçük damar hastalığı %25[32-24], büyük damar hastalığı %20[33] oranında görülürken;geri kalan vakaları diğer nedenlere bağlı ve nedeni belirlenemeyen inmeler oluşturur. TOAST sınıflamasında kriptojenik inme diye bir tanım bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda büyük damar hastalığına bağlı inme, küçük damar hastalığı ve son olarak kardiolojik inme dışından olan bu hastalar kriptojenik inme olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda bulunan 100 hastanın iskemik inme alt grubunun belirlenmesi ilk gün hastaneye yatışlarında yapılmıştır. Bu değerlendirmeye göre büyük damar hastalığı grubunda 33 hasta (%33), kardiolojik inme grubunda 34 hasta (%34), küçük damar hastalığı grubunda 16 hasta (%16) ve kriptojenik inme grubunda 17 hasta (%17) saptandı. Diğer çalışmalardaki verilere göre bizim çalışmamızdaki kardiolojik inme ve büyük damar hastalığına bağlı inme grubu daha fazla saptandı. Birçok risk faktörü iskemik inmeye sebep olabilmekle birlikte bazen bir risk faktörü saptanmadan da iskemik inme görülebilmektedir[124]. İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler çok merkezli çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalarla elde edilmektedir[34]. İskemik inmede risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri, kesinleşmiş değiştirebilen risk faktörleri ve kesinleşmemiş

değiştirebilen risk faktörleri şeklinde sınıflandıralabilir[34,36]. Kesinleşmiş risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsünden oluşmaktadır. Yaş önemli bir risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe inme riski artmakta, 55 yaşından sonra her dekatta bu risk iki kat artmaktadır[34]. Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama yaş 66 (66,21 ± 11,08), hasta grubundayaş ortalaması 70 (70,63 ± 9,01) saptanmıştır. İstatiksel olarak hasta grubu kontrol grubuna göre daha yaşlıdır (p= <0,001). Cinsiyet de önemli bir faktörüdür. İnme genellikle erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görülmekte olup 35-44 yaş arası ve ≥85 yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Kadınlarda inme mortalitesi daha yüksektir[17,37]. Çalışmamızda kontrol grubunda 50 erkek, 50 kadın bulunmakla birlikte hasta grubunda 40 kadın, 60 erkek olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek arasında inme geçirme açısından istatiksel fark bulunmamıştır (p= 0,155). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu, ailesinde iskemik inme geçirme öyküsü ve ırk özellikleri açından sorgulanmamıştır. İnme ile güçlü nedensellik ilişkisi olan ve tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen değiştirebilen risk faktörleri 'kesinleşmiş değiştirebilir risk faktörleri' başlığı altında incelenirken, daha az nedensellik gösteren diğer risk faktörleri 'kesinleşmemiş değiştirilebilenrisk faktörleri' olarak incelenir[34]. Kesinleşmiş değiştirebilir risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, kardiovaskuler hastalık, sigara, asemptomatik karotis darlığı, obezite vb. bulunmaktadır. Çalışmamızda risk faktörü olarak hipertansiyon, diyabet, sigara ve BMI değerlendirilmiştir. Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan, hemserebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür[34]. Kan basıncında her puan artışı, inme riskini de artırmaktadır[36].Çalışmamızda hipertansiyon hasta grubunda 70 hastada (%75,3), kontrol grubunda 42 hastada (%42) saptanmıştır. İstatiksel olarak hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla hipertansiyon saptanmıştır (p= <0,001). Çeşitli çalışmalarda diyabetin, iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir[36,45]. Çalışmamızda diyabet kontrol grubunda 11 hastada (%11), hasta grubunda 23 hastada (%24,7) saptanmıştır. Hasta grubunda diyabet, kontrol grubuna göre istatiksel olarak daha fazla saptanmıştır (p= 0,012). Bu sonuç literatür bilgilerini desteklemektedir. Sigara içenler, sigara içmeyenler veya 10 yıldan fazladır süredir sigarayı bırakmış olanlarla karşılaştırıldığında inme riskinin 2 ila 4 kat arttığı bilinmektedir[36,60]. Çalışmamızda kontrol grubunda sigara içenler 31 (%31), hasta grubunda 47 (%50,5) kişi olarak saptanmıştır. Hasta grubunda sigara içenler ve kontrol grubunda sigara içenler arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p= 0,006). Çalışmamızda değerlendirilen BMI kontrol grubunda 27,16 (27,16 ±3,58), hasta grubunda 27,44 (27,44±3,25) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında BMI açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,582). Son zamanlarda iskemik inme risk faktörü olarak

BMI'den ziyade abdominal obezite kavramı ön plana çıkmaktadır.Abdominal obezite bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü ile ifade edilmektedir. Erkeklerde bel çevresinin >102 cm, kadınlarda>88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak ifade edilmektedir[30]. Artmış bel-kalça oranı, iskemik inmede riski arttırmaktadır[58]. Çalışmamızda BMI dışında bel-kalça ölçümü yapılmamıştır. Aterosklerotik süreç ve metabolik sendrom açısından önemli olan abdominal obezite değerlendirilmesinde kullanılan bel-kalça oranı ölçülmemesi çalışmamızın eksiklerinden biridir. BMI indeksi yerine bel-kalça ölçümü kullanılabilirdi. Alkol tüketimi inme için kesinleştirilmemiş risk faktörleri içinde yer almaktadır. Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Alkol ile iskemik inme ilişkisinin 'J' şeklinde olduğu kabul edilmektedir[30]. Physicians Health Study çalışmasında günde iki kadehe kadar alkol kullanımının inme riskinde %23 oranında azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Alkolün bu etkiyi; HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda ve fibrinojende azalma yoluyla gösterdiği düşünülmektedir[36]. Daha yüksek miktada alkol alımı ile hipertansiyon, hiperkoagülabilite ve kardiyak aritmi gibi nedenlerle risk artışına yol açabileceği bildirilmiştir[30]. Çalışmamızda alkol kullanımı hasta grubunda 19 hastada (%20,4), kontrol grubunda 21 (%21) hastada saptanmıştır. İstatiksel anlamda fark saptanmamıştır (p= 0,922). Ateroskleroz multifokal, segmental, kronik ve progresif bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı olan bir hastanın büyük olasılıkla periferik arter hastalığı ve serebrovaskuler bir olaya yatkınlığı bulunmaktadır. Framingham Heart çalışmasında akut MI sonrası 6 yıl içerisinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur. Koroner arter hastalığı, serebrovaskuler hastalık ve periferik arter hastalığının sekonder korunmasında antiagregan tedavi kullanılmaktadır. Ayrıca antikoagulan tedavi kardioembolik inmeye neden olan atriyal fibrilasyon, valvuler kapak hastalığı, miyokard infaktusu, koroner hastalığı,derin ven trombozu vb. hastalıkların da hem primer hem de sekonder korunmasında kullanılmaktadır[125]. Çalışmamızda bu sebeple antiagregan ve antikoagulan tedavi ayrım yapılmaksızın sorgulandı. Hasta grubunda 36 hastada(% 38.7), kontrol grubunda 25 (%25) kişide saptatandı. Bu fark istatiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0,038).

TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL), Tumor Necrosis Factor (TNF) sitokin ailesine ait olup inflamasyona ve hücre reseptörü aracılı apoptotik hücre ölümüne aracılık eden bir liganddır[89]. Bu molekülün inflamatuvar uyaranlarla mikroglial ekspresyonunun in vitro artışı gösterilmiştir[90]. Bu sebeple hastalarda, başka bir nörolojik hastalık ve eşlik eden sistemik bir hastalık olup olmadığı sorgulanmıştır. Başka nörolojik hastalık, hasta grubunda 4 (%4.3) hastada, kontrol grubunda 1 (%1) kişide saptanmıştır ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0,138). Sistemik hastalık

sorgulamasında, hasta grubunda 25 hasta (26,7), kontrol grubunda 27 (%27) kişide öykü saptanmıştır. Bu gruplar arasında anlamlı istatiksel fark saptanmamıştır (p= 0,985). Yakın zamanda miyokardiyak iskemi ile ilgili yapılan pek çok farklı klinik çalışmada serum TRAIL protein düzeyinin hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir[110,111,112,113,117]. Bizim çalışmamızda akut dönemde (ilk 24 saatte) inme hastalarından alınan serum örneklerinde, kontrol grubu olgularına göre serum TRAIL protein düzeyinin düşük olduğu saptandı ve istatiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (p< 0,0001). ROC analizinde ise serum TRAIL düzeyinin hasta ve kontrolleri ayırt edici bir test olduğu saptanmıştır (p=0.000). Hastalardan akut dönem (24 saat), 1.hafta 1. ay ve 6. ayda alınan örneklerden çalışılan serum TRAIL protein düzeyleri karşılaştırıldığında, 1. aydan itibaren artış olduğu gösterilmiştir (p< 0,001). İskemik inmede TRAIL ile ilgili çok fazla klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan in vivo çalışmalar, TRAIL'in iskemik inme için bir biyobelirteç olabileceği açısından ipuçları vermektedir. İskemik inmede serum TRAIL düzeyini inceleyen bir çalışmada serum TRAIL düzeyinin iskemik inmede kötüleşen tablo ile ters orantılı olduğu saptanmıştır[123]. Çalışmamızda klinik gidişle TRAIL ilişkisi de incelenmiştir. Bunun için hastalık tablosunu ortaya koyan önemli bir bakı skoru olan NIHSS'den yararlanılmıştır. Fakat NIHSS ile TRAİL düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İskemik inme şiddeti ile TRAİL düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ayrıca TRAİL düzeyi ile prognoz açısından anlamlı bir ilişki çalışmamızda tespit edilmemiştir. Çalışmamızda inme gelişimine yol açabilecek bazı risk faktörleri/koruyucu faktörleri (hipetansiyon, diyabet, sigara içimi, alkol kullanımı, antiagregan/antikoagulan kullanımı, başka bir nörolojik hastalık varlığı) ile TRAIL düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiş, ancak bir ilişki saptanamamıştır (p> 0,05).İskemik inme alt türlerinin saptanmasına katkı sağlamak amacıyla serum TRAIL düzeyi ile inme alt türlerindeki dağılımı değerlendirilmiş, ancak alt gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (p= 0.281).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İskemik inme nöroloji kliniğinde en sık karşlaşılan hastalık olup toplumda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan önemli bir toplum sağlığı sorunudur. İskemik inme birçok farklı etiyolojik neden sonucunda oluşabilmektedir. Yeni uygulanmaya başlanan TPA ve mekanik trombektomi, hastaların prognozunda çok ciddi iyileşmelere sebep olmuştur. Bu tedavileri alacak hastaların süratle seçilmesi ve gerekli işlemlerin başlanması hastalar için hayati öneme sahiptir. Biyobelirteçler başka birçok hastalık tanısında kullanılmakta olup iskemik inmede halen kullanılan bir biyomarker yoktur. İskemik inmede biyobelirteçler, riskli grubun tanımlanmasında, hastalığın altında yatan nedenin ortaya konmasında, son durumda oluşacak infarkt hacminin ve sonuçlarının tahmininde, erken nörolojik bozulma tahmininde, klinik gidişin tahmininde, hemorajik dönüşüm oluşumunun saptanmasında, arteriyal rekanalizasyonda ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. TRAİL proteini de iskemik inmede biyomarker olarak kullanılması düşünülen biyobelirteçlerden olup literatürde bununla ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamız bu sebeple literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Elde edilen veriler sonucunda akut dönemde TRAİL proteinin düzeyindeki azalma, iskemik inme tanısı konmasında yardımcı olabilir. Ayrıca migren, fonksiyonel hemiparezi vb.gibi iskemik inmeyi taklit eden klinik tabloların ayrımına da katkı sağlayabilir. Fakat bu proteinin tanıdaki katkılarının net değerlendirilmesi için daha geniş populayonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1) **Michowitz** Y, Goldstein E, Roth A, Afek A, Abashidza A, Ben Gal Y, Keren G,George J. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2005; 45(7): 1018-2
2) **Niessner** A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B, Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Huber K, Wojta J, Racher R. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failture patients. Eur Heart J 2009; 30(7): 789-96
3) **Schoppet** M, Sattler AM, Schaefer JR, Hofbauer LC. Osteoprotegerin (OPG) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels in atherosclerosis. Atherosclerosis 2006;184:446–7.
4) **Secchiero** P, Corallini F, Ceconi C, Parrinello G, Volpato S, Ferrari R, Zauli G. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction. PLos One. 2009; 4(2): e4442
5) **Aho** K, Harmsen S, Hataon S, Marquardsen J, Smirnow VE. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980;58: 113-30
6) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesitemel ve klinik bilimler derskitapları – Nöroloji- Nobel tıp kitapevi- 2004. sayfa: 193.
7) **Sudlow** CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: What makes studies comparable? Stroke 1996;27: 550-8.
8) **Kutluk** K, Geciciiskemikatak.Edt Balkan S.Serebrovaskulerhastalıklar (sf 63-69) Ankara, Güneş Tıp Kitapevi.
9) **Brandstater** ME. İnmerehabilitasyonu In: Delisa AJ (Arasıl T çevirieditörü) Fiziksel Tıp veRehabilitasyonilkelerveUygulamalar. Ankara: Güneş Tıp Kitapevler 2007;p: 1655-76
10) **Bogousslavsky** J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1998;19: 1083-92.
11) **Kumral** E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M, The Ege Stroke Registry. A hospital based study in the Aegian Region, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. Cerebrovascular Dis 1998;8: 278- 88..
12) **Kumra**l E. (2009). Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 37-50). Ankara, Güneş Tıp Kitabevi

13) **Reeves** MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915-926. doi:10.1016/S1474-4422(08)70193-5.

14) **Rothwell** PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet (London, England)*. 2005;366(9499):1773-1783. doi:10.1016/S0140-6736(05)67702-1.

15) **Lewsey** JD, Gillies M, Jhund PS, et al. Sex Differences in Incidence, Mortality, and Survival in Individuals With Stroke in Scotland, 1986 to 2005. *Stroke*. 2009;40(4):1038-1043. doi:10.1161/STROKEAHA.108.542787.

16) **Seshadri** S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006;37(2):345-350. doi:10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2.

17) **Kleindorfer** DO, Khoury J, Moomaw CJ, et al. Stroke Incidence Is Decreasing in Whites But Not in Blacks: A Population-Based Estimate of Temporal Trends in Stroke Incidence From the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study * Supplemental Material. *Stroke*. 2010;41(7):1326-1331. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575043.

18) Prevalence of Stroke — United States, 2006–2010. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6120a5.htm. Accessed October 18, 2015.

19) Türkiye hastalık yükü Çalışması 2004- (Ed) Ünivar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Ankara 2006, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, 2007, pp 24-41.

20) **Ovbiagele** B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-2375. doi:10.1161/STR.0b013e31829734f2.

21) **Balkan** S. (2009). Serebrovasküleranotomi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s.1-8). Ankara, Güneş Tıp Kitabevi

22) **Demirkaya** Ş, Vural O. (2009). Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Edt Balkan S. Serebrovsküler Hastalıklar. (s. 9-16). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi

23) **Fieschi** C, Di Piero V, Lenzi GL, et al. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke*. 1990;21(12 Suppl):IV9-IV11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2260154. Accessed October 18, 2015

24) **Kaya** D, Özdemir GY. (2011). Serebral kan akımı ve metabolizması. Edt Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. (s.191-201). Ankara, Güneş Tıp Kitabevi
25) **Warlov** CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, WardlowJM.Stroke: a praticalguidetomanagement. Second Edition. Oxford: Blackwell Science,2001:1-60
26) **Ay** H, Dalkara T. (2009). İskemikpenumbra ve Törapatik zaman aralığını etkileyen faktörler. Edt Balkan S. Serebrovsküler Hastalıklar. (s. 29-36). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi
27) **Heo** JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(1):51-70. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.035.
28) **Oğul** E. Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 1.Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002: 1-28
29) **Yemişci** M, GÜRER G, DALKARA T. İskemik İnmede Gelişen Fizyopatolojik Olaylar. *Türkiye Klin Nöroloji Derg*. 2004;2(1):22-30. http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-iskemik-inmede-gelisen-fizyopatolojik-olaylar-35136.html. Accessed October 18, 2015.
30) **Utku** U, Çelik Y. (2009). İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 51-62). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi
31) **Mozaffarian** D, Benjamin EJ, Go a. S, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association*. Vol 131.; 2015. doi:10.1161/CIR.0000000000000152.
32) **Adams** HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678184. Accessed February 6, 2015
33) **Thom** T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-e151. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
34) **Bakış** G.(2009) Kardioembolik inme. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 51-62). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi
35) **Kutluk** K. (2004). Risk faktörleri ve primer koruma. Edt Kutluk K.İskemik İnme (sf 37-48) Nobel Tıp Kitapevi

36) **Goldstein** LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Counc. *Circulation*. 2006;113(24):e873-e923. doi:10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1.

37) **Midi** İ, Afşar N. (2010-1). İnme risk faktörleri. Klinik Gelişim Dergisi. (s. 1-14**)**

38) Behavioral Risk Factor Surveillance System: annual survey data, 2013. Centers for Disease Control and Prevention Web site. http://www.cdc.gov/ brfss/annual_data/annual_2013.html. Accessed September 1, 2014

39) **Kiely** DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24(9):1366-1371. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362432. Accessed September 29, 2015.

40) **Hillier** CE, Collins PW, Bowen DJ, Bowley S, Wiles CM. Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. *QJM*. 1998;91(10):677-680. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024925. Accessed October 18, 2015

41) **Lackland** DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al. Factors Influencing the Decline in Stroke Mortality: A Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;45(1):315-353. doi:10.1161/01.str.0000437068.30550.cf.

42) Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. [Lancet. 1997]

43) **Lee** M, Saver JL, Chang B, Chang K-H, Hao Q, Ovbiagele B. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(14):1330-1337. doi:10.1212/WNL.0b013e3182315234.

44) **Pearce** LA, McClure LA, Anderson DC, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1177-1185. doi:10.1016/S1474-4422(14)70224-8.

45) **Burchfiel** CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25(5):951-957. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8165689. Accessed September 29, 2015.

46) **Khoury** JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes Mellitus: A Risk Factor for Ischemic Stroke in a Large Biracial Population. *Stroke*. 2013;44(6):1500-1504. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001318.

47) **Eriksson** M, Carlberg B, Eliasson M. The Disparity in Long-Term Survival after a First Stroke in Patients with and without Diabetes Persists: The Northern Sweden MONICA Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):153-160. doi:10.1159/000339763.

48) **Sleight** P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1(1):18-20. doi:10.3317/jraas.2000.002.

49) **Wolf** PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1866765. Accessed April 3, 2015.

50) **Wang** TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290(8):1049-1056. doi:10.1001/jama.290.8.1049.

51) **Olesen** JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3031123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Accessed September 27, 2015.

52) **Gage** BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-2870. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401607. Accessed October 10, 2015.

53) **Hays** AG, Sacco RL, Rundek T, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006;37(Lvd):1715-1719. doi:10.1161/01.STR.0000227121.34717.40.

54) **Tirschwel**l DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63(10):1868-1875. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15557504. Accessed October 18, 2015.

55) **Kurth** T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556-562. doi:10.1212/01.wnl.0000254472.41810.0d.

56) **Zhang** Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol and Stroke Risk. *Stroke*. 2012;43(7):1768-1774. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646778.

57) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet (London, England)*. 346(8991-8992):1647-1653. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551820. Accessed October 18, 2015.

58) **O'Donnel**l MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.

59) **Kagan** A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke*. 1980;11(1):14-21. doi:10.1161/01.STR.11.1.14.

60) **Shah** RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(7):917-932. doi:10.1586/erc.10.56.

61) **Bhat** VM, Cole JW, Sorkin JD, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439-2443. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510073

62) **Lee** PN, Forey BA. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 15(5):190-201. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.002.

63) **Oono** IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(4):496-502. doi:10.1093/pubmed/fdr025.

64) **Lee** MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-852. doi:10.1182/blood-2005-10-009506.

65) **Bell** EJ, Lutsey PL, Windham BG, Folsom AR. Physical activity and cardiovascular disease in African Americans in Atherosclerosis Risk in Communities. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(5):901-907. doi:10.1249/MSS.0b013e31827d87ec

66) **Estruch** R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290. doi:10.1056/NEJMoa1200303.

67) **Renoux** C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525678. Accessed October 18, 2015.

68) **Gillum** LA, Johnston SC. Oral contraceptives and stroke risk: the debate continues. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):453-454. doi:10.1016/S1474-4422(04)00819-1

69) **Gillum** LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284(1):72-78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10872016. Accessed October 18, 2015.

70) **Simon** JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638-642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156873. Accessed October 18, 2015.

71) **İscoli** CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1243-1249. doi:10.1056/NEJMoa010534.

72) **Sundell** L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke*. 2008;39(12):3179-3184. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520817.

73) **Urbanus** RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998-1005. doi:10.1016/S1474-4422(09)70239-X.

74) **Brey** RL, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. *Lupus*. 2011;20(2):153-157. doi:10.1177/0961203310396748.

75) **Peppard** PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342.

76) **Broadley** SA, Jørgensen L, Cheek A, et al. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J Clin Neurosci*. 2007;14(4):328-333. doi:10.1016/j.jocn.2006.01.017.

77) **Loke** YK, Brown JWL, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):720-728. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.

78) **Li** M, Hou W-S, Zhang X-W, Tang Z-Y. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):466-469. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.230.

79) **Goldstein** C, Zee PC. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1332; author reply 1332-1333. doi:10.1164/ajrccm.182.10.1332a.

80) **Benchoua**, A., Guégan, C., Couriaud, C., Hosseini, H., Sampaïo. N., Morin, D., Onténiente, B. 2001. "Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction", J Neurosci, 15;21(18):7127-34.

81) **Zheng**, Z., Zhao, H., Steinberg, G.K., Yenari, M.A. 2003. "Cellular and molecular events underlying ischemia-induced neuronal apoptosis", Drug News Perspect, 16(8):497-503.

82) **Phan**, T.G., Wright, P.M., Markus, R., Howells, D.W., Davis, S.M., Donnan, G.A. 2002. "Salvaging the ischaemic penumbra: more than just reperfusion?", Clin Exp Pharmacol Physiol, 29(1-2):1-10.

83) **Chou**,B.B., Toledo-Pereyra, L.H. 2008. "Caspase-independent programmed cell death following ischemic stroke. J Invest Surg, 21(3):141-7.

84) **Sims**,N.R., Muyderman, H. 2010. "Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke", Biochim Biophys Acta, 1802(1):80-91.

85) **Labiche**, L.A., Grotta, J.C. 2004. "Clinical trials for cytoprotection in stroke", NeuroRx,1(1):46-70.

86) **Unal-Cevik**, I., Kilinç, M., Can, A., Gürsoy-Ozdemir, Y., Dalkara, T. 2004. "Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia", Stroke, 35(9):2189-94.

87) **Yuan**, J. 2009. "Neuroprotective strategies targeting apoptotic and necrotic cell death for stroke", Apoptosis, 14(4):469-77.

88) **Rabuffetti**, M., Sciorati, C., Tarozzo, G., Clementi, E., Manfredi, A.A., Beltramo, M. 2000. "Inhibition of caspase-1-like activity by Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethyl ketone induces long-lasting neuroprotection in cerebral ischemia through apoptosis reduction and decrease of proinflammatory cytokines", J Neurosci, 15;20(12):4398-404.

89) **Collison**, A., Foster, P.S., Mattes, J. 2009. “Emerging role of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a key regulator of inflammatory responses”, Clin Exp Pharmacol Physiol, 36:1049-53.

90) **Genc**,S., Kizildag, S., Genc, K., Ates, H., Atabey, N. 2003. “Interferon gamma and lipopolysaccharide upregulate TNF-related apoptosis-inducing ligand expression in murine microglia”, Immunol Lett, 85:271-4.

91) **Aktas**, O., Smorodchenko, A., Brocke, S., Infante-Duarte, C., Schulze Topphoff U., Vogt, J., Prozorovski, T., Meier, S., Osmanova, V., Pohl, E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. 2005.“Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL”, Neuron, 46:421-32

92) **Cui**, M., Wang, L., Liang, X., Ma, X., Liu, Y., Yang, M., Liu, K., Wei, X., Zhou, Z., Chen, Y.H., Sun, W. 2010. “Blocking TRAIL-DR5 signaling with soluble DR5 reduces delayed neuronal damage after transient global cerebral ischemia”, Neurobiol Dis, 39(2):138-47

93) **Cantarella**, G., Di Benedetto, G., Scollo, M., Paterniti, I., Cuzzocrea, S., Bosco, P., Nocentini, G., Riccardi, C., Bernardini, R. 2010. “Neutralization of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand reduces spinal cord injury damage in mice”, Neuropsychopharmacology, 35:1302-14.

94) **Hoffmann**,O., Zipp, F., Weber, J.R. 2009. “Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in central nervous system inflammation”, J Mol Med, 87:753-63.

95) **Huang**,Y., Erdmann, N., Peng, H., Zhao, Y., Zheng, J. 2005. “The role of TNF related apoptosis-inducing ligand in neurodegenerative diseases”, Cell Mol Immunol, 2:113-22.

96) **Jurewicz**, A., Matysiak, M., Andrzejak, S., Selmaj. K. 2006. “TRAIL-induced death of human adult oligodendrocytes is mediated by JNK pathway”, Glia,53:158-66.

97) **Huang**, Y., Erdmann, N., Zhao, J., Zheng. J. 2005. “The signaling and apoptotic effects of TNF-related apoptosis-inducing ligand in HIV-1 associated dementia”, Neurotox Res,8:135-48.

98) **Matysiak**,M., Jurewicz, A., Jaskolski, D., Selmaj, K. 2002. “TRAIL induces death of human oligodendrocytes isolated from adult brain”, Brain, 125:2469-80.

99) **Wandinger**, K.P., Lünemann, J.D., Wengert, O., Bellmann-Strobl, J., Aktas, A., Weber, A., Grundström, E., Ehrlich, S., Wernecke, K.D., Volk, H.D., Zipp, F. 2003. “TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis”, Lancet, 361(9374):2036-43

100) **Genc**, S., Egrilmez, M.Y., Yaka, E., Cavdar, Z., Iyilikci, L., Yener, G., Genc, K. 2009. "TNF-related apoptosis-inducing ligand level in Alzheimer's disease", Neurol Sci, 30(3):263-7.

101) **Zauli**, G., Secchiero, P. 2006. "The role of the TRAIL/TRAIL receptors system in hematopoiesis and endothelial cell biology", Cytokine Growth Factor Rev, 17:245–57.

102) **Li**, J.H., Kirkiles-Smith, N.C., McNiff, J.M., Pober, J.S. 2003. "TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells", J Immunol, 171:1526–33.

103) **O'Brien**, L.A., Richardson, M.A., Mehrbod, S.F., Berg, D.T., Gerlitz, B., Gupta, A., Grinnell, B.W. 2007. "Activated protein C decreases tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand by an EPCR- indepen- dent mechanism involving Egr-1/Erk-1/2 activation", Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27:2634–41.

104) **Simoncini**, S., Njock, M.S., Robert, S., Camoin-Jau, L., Sampol, J., Harlé, J.R., Nguyen, C., Dignat-George, F., Anfosso, F. 2009. "TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin in vitro: a potential mechanism linking inflammation and coagulation", Circ Res, 104: 943–51.

105) **Zauli**, G., Pandolfi, A., Gonelli, A., Di Pietro, R., Guarnieri, S., Ciabattoni, G., Rana, R., Vitale, M., Secchiero, P. 2003. "Tumor necrosis factor-related apoptosis- inducing ligand (TRAIL) sequentially upregulates nitric oxide and prostanoid production in primary human endothelial cells", Circ Res, 92:732– 40.

106) **Alladina**, S.J., Song, J.H., Davidge, S.T., Hao, C., Easton, A.S. 2005."TRAIL-induced apo- ptosis in human vascular endothelium is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt through the short form of cellular FLIP and Bcl-2", J Vasc Res, 42:337–47.

107) **Secchiero**, P., Corallini, F., di Iasio, M.G., Gonelli, A., Barbarotto, E., Zauli, G. 2005. "TRAIL counteracts the proadhesive activity of inflammatory cytokines in endothelial cells bydown-modulating CCL8 and CXCL10 chemokine expression and release", Blood, 105:3413–9.

108) **Secchiero**, P., Candido, R., Corallini, F., Zacchigna, S., Toffoli, B., Rimondi, E., Fabris, B., Giacca, M., Zauli, G. 2006. "Systemic tumor necrosis factor- related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice", Circulation, 114:1522–30.

109) **Zauli**, G., Pandolfi, A., Gonelli, A., Di Pietro, R., Guarnieri, S., Ciabattoni, G., Rana, R., Vitale, M., Secchiero, P. 2003. "Tumor necrosis factor-related apoptosis- inducing ligand (TRAIL) sequentially upregulates nitric oxide and prostanoid production in primary human endothelial cells", Circ Res, 92:732– 40.

110) **Schoppet**, M., Sattler, A.M., Schaefer, J.R., Hofbauer, L.C. 2006. "Osteoprotegerin (OPG) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels in atherosclerosis", Atherosclerosis, 184:446–7.

111) **Secchiero**, P., Corallini, F., Ceconi, C., Parrinello, G., Volpato, S., Ferrari, R., Zauli, G. 2009. "Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction", PLos One, 4(2): e4442

112) **Michowitz**, Y., Goldstein, E., Roth, A., Afek, A., Abashidza, A., Ben Gal, Y., Keren, G.,George, J. 2005. "The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis", J Am Coll Cardiol, 45(7): 1018-24

113) **Shaker**, O.G., El-Shehaby, A., Nabih, M. 2010. "Possible role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand as markers of plaque instability in coronary artery disease", Angiology, 61(8): 756-62

114) **Mori**, K., Ikari, Y., Jono, S., Shioi, A., Ishimura, E., Emoto, M., Inaba, M., Hara, K., Nishizawa, Y. 2010. "Association of serum TRAIL level with coronary arttery disease", Thromb Res, 125(4): 322-5

115) **Deftereos**, S., Giannopoulos, G., Kossyvakis, C., Kaoukis, A., Raisakis, K., Panagopoulou, V., Miliou, A., Theodorakis, A., Driva, M., Pyrgakis, V., Stefanadis, C., Cleman, M.W. 2012. "Association of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand levels with coronery plaque burden and composition", Heart, 98(3):214-8.

116) **Kawano**, N., Mori, K., Emoto, M., Lee, E., Kobayashi, I., Yamazaki, Y., Urata, H., Morioka, T., Koyama, H., Shoji, T., Nishizawa, Y., Inaba, M. 2011. "Association of serum TRAIL levels with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus", Diabetes Res. Clin. Pract, 91(3): 316-20

117) **Niessner**, A., Hohensinner, P.J., Rychli, K., Neuhold, S., Zorn, G., Richter, B., Hülsmann, M., Berger, R., Mörtl, D., Huber, K., Wojta, J., Racher, R. 2009. "Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failture patients", Eur Heart J, 30(7): 789-96

118) **Sato**, K., Nuki, T., Gomita, K., Weyand, C.M., Hagiwara, C.M. 2010. "Statins reduce endothelial cell apoptosis via inhibition of TRAIL expression on activated CD4 T cells in acute coronary syndrome", Atherosclerosis, 213(1): 33-9

119) **Volpato**, S., Ferrucci, L., Secchiero, P., Corallini, F., Zuliani, G., Fellin, R., Guralnik, J.M., Badinelli, S., Zauli, G. 2011. "Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults", Atherosclerosis, 215(2): 452-8

120) **Satoh**, D., Inami, N., Shimazu, T., Kajura, T., Yamada, K., Iwasaka, T., Nomura, S. 2010. "Soluble TRAIL prevents RANTES-dependent restenosis after paercutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease", J Thromb Thrombolysis, 29(4): 471-6

121) **Huang**, Z., Song, L., Wang, C., Liu, J.Q., Chen, C. 2011. "Hypoxia-ischemia upregulates TRAIL and TRAIL receptors in the immature rat brain", Dev Neurosci, 33(6):519-30

122) **Panneerselvami**, M., Patel, P.M., Roth, D.M., Kidd, M.W., Chin-Lee, B., Head, B.P., Niesman, I.R., Inoue, S., Patel, H.H., Davis, D.P. 2011. "Role of decoy molecules in neuronal ischemic preconditioning", Life Sci, 88(15-16):670-4

123) **Kang**, Y.H., Park, M.G., Noh, K.H., Park, H.R., Lee, H.W., Son, S.M., Park, K.P. 2015. "Low serum TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels are associated with acute ischemic stroke severity", Atherosclerosis, 240(1):228-33.

124) **Lloyd-Jones** D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010; 121:e46–e215. [PubMed: 20019324]

125) **Töbü**, M. Antikoagulan tedavi. Temel hemostaz kursu.Türk hematoloji derneği

126) **Collison**, A., Foster, P.S., Mattes, J. 2009. "Emerging role of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a key regulator of inflammatory responses", Clin Exp Pharmacol Physiol, 36:1049-53.